

**DAS AKUTE STRAHLENSYNDROM
BEIM MINIATURSCHWEIN TROLL®**

Rainer Siegl



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0059

Aus dem Laboratorium für experimentelle Radiologie
Neuherbergstraße 11, 8000 München 45
(Leiter: Prof. Dr. med. O. Messerschmidt)

vorgelegt über Prof. Dr. K. Tempel

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. R. Schulz

DAS AKUTE STRAHLENSYNDROM
BEIM MINIATURSCHWEIN TROLL®

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Rainer Siegl
aus
Öhringen

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker
Referent: Prof. Dr. K. Tempel
Korreferent: Priv.Doiz. Dr. Dr.habil. H. Schmidt

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner lieben Frau für zwei harte Jahre
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Die Strahlenempfindlichkeit des Schweines	2
2.2. Klinische Symptome des akuten Strahlensyndroms beim Schwein	3
2.3. Hämatologische Befunde nach Bestrahlung von Schweinen	7
2.4. Klinisch-chemische Befunde im Schweineserum nach Bestrahlung	9
2.5. Pathologische Ergebnisse bei bestrahlten Schweinen	11
3. Material und Methode	13
3.1. Versuchstiere	13
3.1.1. Spezies, Rasse, Herkunft	13
3.1.2. Haltung, Futter	14
3.1.3. Klinische Überwachung	14
3.2. Bestrahlung der Versuchstiere	14
3.2.1. Strahlenquelle	14
3.2.2. Dosimetrie	14
3.2.3. Durchführung der Bestrahlung	16
3.3. Blutentnahme	17
3.4. Hämatologische Untersuchungen	18
3.4.1. Zellzahlen und Differentialblutbild	18
3.4.2. Bestimmung des Retikulozytenanteils	18
3.5. Klinisch-chemische Untersuchungen	19
3.6. Aminosäuren	20
3.7. Sektion und Histologie	20
3.8. Statistische Methoden	21

	Seite
4. Ergebnisse	21
4.1. Hämatologie	21
4.1.1. Weißes Blutbild	21
4.1.2. Rotes Blutbild	22
4.1.3. Thrombozyten	22
4.2. Biochemische Untersuchungen	27
4.2.1. Klinische Chemie	27
4.2.2. Aminosäuren	41
4.3. Klinische Untersuchungsergebnisse	41
4.4. Pathologisch-anatomische und -histologische Ergebnisse	50
5. Diskussion	57
5.1. Strahlenempfindlichkeit	57
5.2. Klinische Symptome	58
5.3. Hämatologische Befunde	59
5.4. Klinische Chemie	61
5.5. Pathologische Anatomie und Histologie	63
5.6. Schlußfolgerung	64
6. Zusammenfassung	
Summary	65
7. Literaturverzeichnis	68

Verzeichnis der benützten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
a.r.	vor Bestrahlung
AST	Aspartat-Aminotransferase
C	Celsius
CK	Creatin-Kinase
dpr	Tage nach Bestrahlung
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure, Dikaliumsalz
Fa.	Firma
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Harnstoff-N	Harnstoff-Stickstoff
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
LDH	Lactat-Dehydrogenase
Mio.	Millionen
MW	Mittelwert
Nr.	Nummer
p	Probability (Irrtumswahrscheinlichkeit)
p.r.	nach Bestrahlung
SP	Saure Phosphatase
STD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TAR	tissue-air-ratio (Gewebe-Luft-Relation)

1. Einführung

Grundlegende Kenntnisse über biologische Strahlenreaktionen sind auch in der Veterinärmedizin erforderlich. Schädigende Wirkungen energiereicher Strahlen durch deren therapeutische oder diagnostische Nutzung sind bei Haustieren zwar auf wenige Einzelfälle beschränkt, könnten jedoch durch die steigende Anzahl der Röntgenuntersuchungen in Zukunft vermehrt auftreten. Hinzu kommen Gefährdungen, die durch technische oder militärische Anwendung der Kernenergie bedingt sind.

Die Kenntnis von strahlenbedingten Veränderungen bei Versuchstieren ist ferner wichtig für den in der strahlenmedizinischen und radiobiologischen Forschung tätigen Tierarzt. Für ihn sind besonders die Untersuchungen von Strahlenreaktionen des Schweines von Interesse, das in der Organanatomie, der Pathomorphologie und im physiologischen Verhalten viele Parallelen zum Menschen zeigt. Es kann als experimentelles Bindeglied zwischen Mensch und kleinem Versuchstier dienen, da die Versuchsergebnisse von Mäusen oder Ratten nur bedingt auf den Menschen übertragen werden können. Gewöhnliche Hausschweinrasen sind jedoch aufgrund ihrer Größe, Ferkel aufgrund ihrer körperlichen Unreife für das Experiment weniger geeignet. Deshalb werden zunehmend Zwergschweine gezüchtet, wie zum Beispiel das Minnesota-Zwergschwein und das Göttinger Miniaturschwein. In einem im Laboratorium für experimentelle Radiologie 1984 begonnenen Versuchsvorhaben wurden erstmals Trolls^R bestrahlt. Über das strahlenbedingte Krankheitsbild dieser neuen Versuchsschweinerasse soll anhand der Ergebnisse von 8 Tieren berichtet werden.

2. Literaturübersicht

2.1. Die Strahlenempfindlichkeit des Schweines

Unter dem Begriff Strahlensyndrom werden drei, in verschiedenen Dosisbereichen auftretende Krankheitsbilder zusammengefaßt, die nach den jeweils vorherrschenden Symptomen als Knochenmarksyndrom, Magen-Darm-Syndrom und zentralnervöses Syndrom bezeichnet werden. Im Bereich der kleineren Dosen, bis etwa 10 Gy, stellen die Schäden der Blutbildungsstätten, bei mittleren, absolut letalen Dosen (von 10 bis etwa 30 oder 50 Gy) die des Magen-Darm-Kanals und bei darüber hinausgehenden höchsten Dosen die des Zentralnervensystems die letalen Faktoren dar (MESSERSCHMIDT 1984). Die Überlebenszeiten im Dosisbereich des hämatopoetischen Syndroms sind verhältnismäßig lang, da die Zellen des Reifungsspeichers im Knochenmark (wie Erythroblasten und Myeloblasten) sich zwar nicht mehr teilen, aber jedoch ausreifen und solange in die Blutbahn abgegeben werden, bis ihr Vorrat erschöpft ist. In diesem Dosisbereich liegt auch die $DL_{50/30}$ - die Dosis, die 50 % der bestrahlten Individuen innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach Bestrahlung tötet.

Mit steigenden Bestrahlungsdosen verkürzen sich die Überlebenszeiten. So fanden WISE et al. (1970) bei 71 adulten Hormel-Hanford-Schweinen, die sie einer gemischten Gamma-Neutronen-Strahlung mit einer Dosis in Körpermitte von 183 bis 335 rd* aussetzten, eine $DL_{50/30}$ von 218 rd, wobei die Überlebenszeit der verendeten Tiere zwischen 10 und 22 Tagen schwankte. Ein Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Strahlendosis in diesem Bereich konnte statistisch nicht ermittelt werden. Eine Dosisleistung ist nicht angegeben.

BROWN et al. (1972) zeigten, daß gerade die Angabe der Dosisleistung für die vergleichende Betrachtung von $DL_{50/30}$ -Werten wichtig ist. Die Autoren bestrahlten 163 Duroc-Schweine im Alter von 8 Monaten bei einem Körpergewicht von durchschnittlich 114 kg an einer ^{60}Co -Anlage. Die Dosisleistung betrug

* 1 rd (rad) = 0.01 Gy

1, 10 oder 50 rd/min, umgekehrt proportional verlief die $DL_{50/30}$, nämlich 710, 435 und 360 rd, gemessen in Luft. Das früheste Sterbedatum war der 9. Tag, der späteste Todeszeitpunkt der 30. Tag nach Bestrahlung, wobei die Dosisleistung jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Überlebenszeit und die klinischen Symptome des Strahlensyndroms hatte. RUST et al. (1954) fanden bei Schweinen eine mittlere Überlebenszeit von 14.4 Tagen im Bereich der von ihnen bei 618 R* Freiluftdosis ermittelten $DL_{50/30}$, wobei die Dosisleistung 50 R/h betrug. Eine Letalität von 100 %, Exitus am 3. bis 7. Tag nach Bestrahlung (180 kV Röntgen, 8 R/min), fanden KOCH et al. (1974) bei 680 R Mittelliniendosis. Sie verwendeten für ihre Versuche 3 bis 4 Monate alte Läuferschweine der Rasse Deutsches Veredeltes Landschwein.

Von einer Überlebenszeit von durchschnittlich 5 Tagen nach Ganzkörperbestrahlung mit 2400 rd beziehungsweise 2 Stunden nach 13200 rd berichten CHAPUT et al. (1970) bei 30 bis 50 kg schweren Hanford- und Hormel-Hanford-Schweinen. Es handelte sich um eine gepulste Reaktorstrahlung, die sich aus Gamma- und Neutronenstrahlen zusammensetzte. Innerhalb von 3 bis 5 Tagen starben 100 % der Schweine, die eine Teilkörperbestrahlung von 1200 bis 3300 rd auf den Kopf erhielten (CHAPUT et al. 1973). MAAS et al. (1972) wiesen nach, daß eine Abdeckung von 5 % des blutbildenden Knochenmarks die $DL_{50/30}$ deutlich über 900 rd Mittelliniendosis anhebt.

2.2. Klinische Symptome des akuten Strahlensyndroms beim Schwein

Wegen der unterschiedlichen Überlebenszeiten in den Dosisbereichen des Knochenmark-, Darm- und zentralnervösen Syndroms überschneiden sich die drei Krankheitsbilder nur unwesentlich. Natürlich werden durch höhere Dosen auch schwere Knochenmarkschäden hervorgerufen. Diese treten aber gegenüber

* $1 \text{ R (Röntgen)} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$

$1 \text{ R/s} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ A/kg}$

In Luft gilt: $1 \text{ R} = 0.877 \text{ rd}$

den Darmsymptomen in den Hintergrund. Das gleiche gilt auch für die kardiovaskulären und zentralnervösen Störungen. Wegen der kurzen Überlebenszeiten bei diesen sehr hohen Bestrahlungsdosen kommt es nicht mehr zur vollen Entwicklung der intestinalen und hämatopoetischen Symptome.

Die klinischen Symptome des Knochenmarksyndroms bei verschiedenen Schweinerassen werden von zahlreichen Autoren beschrieben. WISE et al. (1970) fanden bei Hormel-Hanford-Schweinen bis zum 11. Tag p.r. keine Krankheitsanzeichen, dann diagnostizierten sie leichte Appetitlosigkeit, petechiale Blutungen in die Haut und verringerte Aktivität bei ca. 50 % der mit 183 rd bestrahlten Tiere. Anzeichen einer generalisierten Hämorrhagie wie Hämaturie, Sklerablutungen und massives Auftreten von Petechien beziehungsweise Ekchymosen in der Haut, fanden sich meist erst 1 bis 2 Tage vor dem Ableben der Schweine, vor allem bei Dosen von 200 bis 335 rd. Alle Tiere fraßen noch bis zum letzten Tag. Erbrechen trat bei keinem der 71 bestrahlten Hormel-Hanford-Schweine auf, Durchfall nur bei 3 Tieren kurz vor dem Tode.

Über klinische Symptome im Bereich mittelteraler Dosen bei vorwiegend von Arbeitsgruppen der Deutschen Demokratischen Republik verwendeten Vietnamesischen Hängebauchschweinen berichten SCHÄFER et al. (1970). Sie fanden bei 300 R Oberflächen-dosis (200 kV Röntgenbestrahlung) am 7. bis 9. Tag p.r. eine vorübergehende Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Bei 400 R starben 2 von 4 Tieren, wobei die Überlebenden zwischen dem 15. und 20. Tag p.r. an Durchfall litten. Die anderen 2 Schweine verloren ab dem 8. Tag p.r. bis zum Tod am 19. Tag konstant an Körpergewicht. Dazu kamen Diarrhoe und Dyspnoe 2 bis 3 Tage vor dem Exitus sowie Apathie am Tage vor dem Tode. Epistaxis und blutiger Schaum vor dem Maul kennzeichneten neben starker Apathie die letzten Stunden vor dem Hinscheiden. Bei einer Dosis von 500 R überlebte keines von 4 Tieren mehr. Der Gewichtsverlust setzte bereits ab dem 3. Tag p.r. ein. Am 10. Tag p.r. traten Ödeme an den Augenlidern auf, gefolgt von starkem Durchfall, Apathie, Ruhedyspnoe und Ataxie am 12. Tag

nach Bestrahlung. Die mittlere Überlebenszeit betrug 15 Tage. Auch MORCZEK et al. (1967) schreiben über das Vietnamesische Hängebauchschwein: "Der Tod erfolgt unter Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit, Nasenbluten, Schaumbildungen vor dem Maul und Appetitlosigkeit". MITTENDORF et al. (1971) bestrahlten ebenfalls Schweine dieser Rasse. Unmittelbar im Anschluß an eine Ganzkörperbestrahlung mit Dosen von 300, 400 und 500 R (200 kV Röhrenspannung, Dosisleistung 8 R/min) fanden sich keine Symptome. Erst bei einer Dosis von 600 R konnte ein allgemeines Muskelzittern bemerkt werden. Ein Gewichtsverlust trat ab dem 7. Tag p.r. auf. Dieser war besonders stark in den letzten Lebenstagen und in seinem Ausmaß von der verabreichten Strahlendosis abhängig. Durchfall konnte temporär ebenfalls ab dem 7. Tag p.r. gefunden werden, regelmäßig jedoch 3 bis 6 Tage vor dem Ableben der Tiere. Bei den Schweinen mit der höchsten Dosis (600 R) begann der Durchfall bereits am 1. bis 2. Tag p.r. und persistierte bis zum Tod. In den letzten 4 Lebenstagen waren die Tiere fast immer schwach, zeigten Gleichgewichtsstörungen, schwankenden Gang und gehemmte Bewegungskoordination. Es bestand eine Ruhedyspnoe, und auskultatorisch waren laute pulmonale Rasselgeräusche zu vernehmen. Hautblutungen, Hämaturie, Epistaxis und blutig tingierter, schaumiger Speichel kennzeichneten die letzten beiden Tage vor dem Tod der Schweine.

Minnesota-Zwergschweine wurden von MANDEL et al. (1980) einer ^{60}Co -Gamma-Strahlung von mittelletal Dosis ausgesetzt. Die Tiere zeigten einige Stunden nach Bestrahlung eine totale Nahrungsverweigerung. Am 3. bis 5. Tag p.r. trat bei einigen wenigen Schweinen eine leichte Diarrhoe auf. 5 Tage vor dem Exitus ging die Futteraufnahme zurück.

Bei den von EISELE (1974) verwendeten Duroc-Schweinen wurden ab dem 10. Tag p.r. eine Erhöhung der Körpertemperatur auf 40°C und mehr beobachtet, zusammen mit Hämaturie, blutigem Stuhl und zahlreichen ekchymösen Blutungen am Abdomen. Über einer Atombombenexplosion ausgesetzte Hampshire-Landrasse-Kreuzungen berichten WOODWARD et al. (1961). Bei einer ab-

sorbierten Dosis von 410 bis 515 rd traten bei den Tieren am 3. Tag p.r. Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf. Bis zum Erscheinen von Anzeichen einer Hämorrhagie am 8. bis 10. Tag p.r. blieben die Schweine dann symptomlos. Blutungen aus den Körperöffnungen, erhöhte Körpertemperatur und Ataxie waren bei den nicht überlebenden Tieren signifikant häufiger. Die Überlebenszeit betrug 14 bis 15 Tage.

Ferkel einer Kreuzung aus Landrasse und Large White-Schweinen verwendeten LEMAIRE et al. (1982). Eine Ganzkörper-Gamma-Bestrahlung an einer ^{60}Co -Quelle mit 9.8 Gy Mittelliniendosis führte zum Auftreten von petechialen Blutungen am 8. Tag p.r., während bei Dosen von 4.0 und 5.0 Gy diese Blutungen erst am 11. Tag p.r. zu sehen waren, mit Ausnahme eines der mit 4.0 Gy bestrahlten Tiere, das symptomlos blieb. Die petechialen Blutungen gingen bei den überlebenden Ferkeln in der 3. Woche (4.0 Gy) beziehungsweise in der 4. Woche (5.0 Gy) p.r. wieder zurück. Die verstorbenen Tiere zeigten präfinal Epistaxis, Hämaturie, Melaena und blutigen Kot.

Eine französische Arbeitsgruppe des Centre d'Etudes Nucleaires in Fontenay-aux-Roses ist besonders an den Vorgängen nach Bestrahlung im höheren Dosisbereich zur Studie des Gastro-Intestinalsyndroms interessiert. VAIMAN et al. (1968) bestrahlten zu diesem Zweck Schweine der Rasse Large White im Alter von 6 bis 7 Monaten beziehungsweise Tiere einer korsischen Rasse im Alter von 2 bis 3 Jahren. Bei einer Mittelliniendosis von 1200 rd traten in den ersten Stunden nach Bestrahlung starkes Erbrechen sowie eine ausgeprägte Diarrhoe als Hauptsymptome auf. Bei niedrigeren Dosen verstarben die Tiere am Knochenmarksyndrom, wobei zwischen dem 7. und 8. Tag p.r. erhöhte Körpertemperatur mit klinischen Anzeichen einer Infektion, meistens im Thorakalbereich, Blutungen in die Haut, Epistaxis, Hämaturie und blutigem Kot zu beobachten waren. 1 bis 2 Tage vor dem Tod fraßen die Tiere nicht mehr. Die Schwellendosis für das Auftreten des gastrointestinalen Syndroms liegt nach DABURON et al. (1973) bei etwa 1000 rd. CORRING et al. (1975) beschreiben jedoch schon bei Dosen von

600 und 800 rd bei partiellem Knochenmarkschutz einen starken Durchfall ab dem 3. bis 4. Tag p.r., der bei 2 Tieren (800 rd) - es wurden Large White-Schweine verwendet - bis zum Tod am 7. oder 10. Tag p.r. anhielt, bei den anderen nach 3 bis 4 Tagen aufhörte. Diese Überlebten dann auch.

DABURON et al. (1972) bestrahlten schließlich 32 Schweine des Pitman-Moore-Stamms an einer ^{60}Co -Anlage mit einer Dosis von 1600 rd, bezogen auf Körpermitte. In den meisten Fällen trat noch während oder sofort nach der Bestrahlung Erbrechen auf. Auch in den darauffolgenden Tagen erbrachen die Tiere während oder nach der Futteraufnahme. Diarrhoen zeigten nur ein Drittel aller bestrahlten Schweine und weniger als ein Drittel hatten Körpertemperaturen über 40°C.

Die Auswirkungen sehr hoher Dosen einer gepulsten Reaktorstrahlung untersuchten CHAPUT et al. (1970 und 1973) bei Verwendung von Hormel-, Hanford- und Hormel-Hanford-Schweinen. Die Autoren beschreiben eine initiale temporäre Aktionsunfähigkeit, die je nach Höhe der Strahlendosis wenige bis mehrere Minuten anhielt. Bis zum Eintreten der kompletten und permanenten Aktionsunfähigkeit einige Stunden vor dem Tode (20 bis 111 Stunden p.r.) wurde je nach Höhe der Strahlendosis die volle Aktionsfähigkeit ganz oder nur teilweise wieder erreicht. Bei 13200 oder mehr rd waren die Schweine sofort nach Bestrahlung bis zum Tode nach circa 20 Stunden komplett und permanent aktionsunfähig.

2.3. Hämatologische Befunde nach Bestrahlung von Schweinen

Die Schädigung der blutbildenden Gewebe spiegelt sich im peripheren Blut wieder.

Trotz klinisch symptomarmem Verlauf fanden STOBBE et al. (1978) bei 6 mit 2.0 Gy (^{60}Co -Gamma-Strahlung) bestrahlten, weiblichen Läuferschweinen (Kreuzung Edelschwein/Landschwein) einen Abfall der Leukozytenzahlen am 1. Tag p.r. unter die physiologische Normgrenze. Der niedrigste Wert wurde am 6. Tag p.r. erreicht (5790 Zellen/ μl), eine langsame Erholung war ab dem 21. Tag zu erkennen. Der Unterschied der Leukozy-

tenzahl am 14. Tag p.r. zu den Ausgangswerten konnte mit $p = 0.01$ statistisch abgesichert werden. Innerhalb der Leukozytenpopulation hatten die Lymphozyten ihren Tiefstpunkt bereits am 2. Tag nach Bestrahlung. Nennenswerte Änderungen im Verlauf des roten Blutbilds fanden die Autoren nicht. Von CASE et al. (1972) binnen 24 Stunden nach Geburt mit 150 R bestrahlte Yorkshire-Ferkel unterschieden sich in ihren hämatologischen Befunden nicht signifikant von einer Kontrollgruppe. Erst bei Dosen von 250 R und mehr konnten die Autoren einen statistisch abgesicherten Leukozytenabfall ab dem 3. Tag p.r. nachweisen, wobei die Lymphozytenzahl bereits am 1. Tag, die Granulozyten erst in der 3. Woche nach Bestrahlung ihren Tiefstpunkt erreichten. Die Leukopenie hielt mit steigender Bestrahlungsdosis immer länger an. Die Erythrozytenkonzentration war bei Dosen von 250 bis 350 R vom 10. bis 21. Tag p.r. signifikant erniedrigt. Nach Bestrahlung mit 375 R setzte bereits am 5. Tag eine deutliche Anämie ein. Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit liefen parallel. MORCZEK et al. (1967), SCHÄFER et al. (1970) und MITTENDORF et al. (1971) berichten über eine Abnahme der Leukozytenkonzentrationen bei Vietnamesischen Hängebauchschweinen um ungefähr 60 % am 3. Tag nach Bestrahlung mit 300 und 400 R. Am 10. Tag wurden nur noch Konzentrationen von 10 - 20 % der Ausgangswerte gemessen. In der 4. Woche p.r. kam es dann zu einer langsamen Erholung. Die Erythrozytenzahlen befanden sich im physiologisch normalen Bereich. Erst bei einer Dosis von 500 R war am 17. Tag p.r. eine deutliche Anämie feststellbar. Parallel zu den Zellen des weißen Blutbilds nahmen auch die Retikulozyten am 3. Tag nach Bestrahlung ab, es kam hier bei den überlebenden Schweinen jedoch schon am 14. Tag zu einem starken Anstieg, der die Ausgangswerte vor der Bestrahlung oftmals übertraf. Die Anzahl der Thrombozyten im peripheren Blut war am 3. Tag p.r. noch unverändert, fiel dann am 10. Tag jedoch rapide auf Werte von 30000 bis 80000 Blutplättchen/ μ l ab. Ein deutlicher Wiederanstieg setzte in der 4. Woche p.r. ein.

Auch EISELE (1974) berichtet bei den von ihm bestrahlten Duroc-Schweinen (966 rd) über einen starken Thrombozytensturz am 10. Tag p.r. um circa 91 %.

Bei Ferkeln einer Kreuzung von Large White/Landrasse fielen die Leukozyten am 3. Tag nach 4,0 beziehungsweise 9,8 Gy ^{60}Co -Ganzkörperbestrahlung auf 10 % der Ausgangswerte ab, blieben bis ungefähr zum 15. Tag p.r. auf diesem Niveau und stiegen bei den überlebenden Tieren dann langsam wieder an (LEMAIRE et al. 1982).

DABURON et al. (1979) berichten über die hämatologischen Befunde einer Teilkörperbestrahlung im Bereich von 1100 bis 1850 rd bei Pitman-Moore-Schweinen, korsischen Schweinen und Large White-Schweinen. Eine deutliche Lymphopenie bewirkte bei der Gesamtleukozytenzahl ein Minimum am 3. Tag p.r., während die Zahl der Thrombozyten erst am 13. Tag deutlich vermindert war, ohne jedoch soweit abzusinken, daß Hämorrhagien auftraten.

2.4. Klinisch-chemische Befunde im Schweineserum nach Bestrahlung

Zur Veränderung klinisch-chemischer Parameter im Serum von Läufer-schweinen schreiben NEUMEISTER et al. (1970), daß die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase nach Ganzkörperbestrahlung erheblich zunimmt, präfinal dann jedoch abfällt. Nach einer Teilkörperbestrahlung hätten sich kaum Verschiebungen der Enzymaktivitäten ergeben. Die Leberleistung (Bromsulfantest, Transaminasen) war nach einer fraktionierten Abdominalbestrahlung nicht beeinträchtigt. Wiederum von NEUMEISTER et al. (1974) durchgeführte Versuche mit Abdominalbestrahlungen (1500 bis 2400 R) von Läufer-schweinen ergaben keine Änderungen im Gallenfarbstoff-Stoffwechsel. Die Aspartat-Aminotransferase und die Alanin-Aminotransferase zeigten lediglich Schwankungen innerhalb der Normbereiche.

Nach Ganzkörperbestrahlungen mit 2,0 Gy an einer ^{60}Co -Strahlenquelle stellten NEUMEISTER et al. (1978) eine Aktivitätszunahme der Lactat-Dehydrogenase im Serum am 1. Tag p.r. um bis

zu 25 % fest, wobei jedoch starke individuelle Schwankungen auftraten. Am darauffolgenden Tag erreichte die Aktivität wieder den Normbereich. Die Aktivitäten der Gamma-Glutamyl-Transferase und der Alanin-Aminotransferase sowie die Creatininkonzentration im Serum zeigten keine Veränderungen, die auf einen Bestrahlungseinfluß hinweisen könnten. Ein deutlicher Aktivitätsanstieg der Creatin-Kinase am 1. Tag p.r. um bis zu 300 % konnte bei allen von den Autoren bestrahlten Läuferschweinen festgestellt werden. Auch die Aktivität der Aspartat-Aminotransferase zeigte eine deutliche Steigerung am 1. Tag nach der Bestrahlung.

FISELE (1974) stellt fest, daß 23 Stunden nach Bestrahlung von Duroc-Schweinen im Serum ein signifikanter Anstieg der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase aufgetreten war. Am 8. Tag p.r. war der Blutzuckergehalt signifikant erhöht. Die Ergebnisse der Bestimmungen von Gesamt-Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase, Harnsäure, Cholesterin, Gesamteiweiß und Harnstoff-Stickstoff im Serum schwankten, waren aber nicht signifikant erhöht oder erniedrigt.

REMY et al. (1972) berichten über einen Aktivitätsanstieg der Aspartat-Aminotransferase direkt ante finem bei Pitman-Moore-Schweinen nach supraletalen Ganzkörperbestrahlungen mit 1500 rd, während die Alanin-Aminotransferase-Aktivität unverändert blieb.

Im Serum der auch von DABURON (1974) verwendeten Pitman-Moore-Schweine waren nach Ganzkörperbestrahlung mit 1600 rd präfinal die Konzentrationen von Creatinin und Harnstoff-Stickstoff deutlich angestiegen. Innerhalb von 5 bis 7 Tagen p.r. nahmen der Blutzuckergehalt um 20 % und die Serumcalciumkonzentration um 10 % ab, der Gehalt an Natrium-, Kalium- und Chloridionen im Serum stieg um 10 %, die Konzentration des anorganischen Phosphors gar um 50 % an. Die Aktivität der Aspartat-Aminotransferase war am 1. Tag p.r. um durchschnittlich 66 % erhöht, erreichte dann wieder Normalwerte, um präfinal bis um 300 % anzusteigen. Am 1. Tag p.r. waren auch die Aktivitäten der Alanin-Aminotransferase (+35 %) und der Lactat-

Dehydrogenase (+17 %) im Serum erhöht. Letztere bewegte sich anschließend wieder im Normalwertebereich, die Alanin-Aminotransferase-Aktivität sank präfinal um 20 % des Ausgangswertes. Über einen Anstieg des Gesamteiweiß-Gehaltes im Serum von Large White-Schweinen in den letzten Tagen vor dem Tod nach Bestrahlung mit 1500 bis 1750 rd berichten ebenfalls DABURON et al. (1976).

2.5. Pathologische Ergebnisse bei bestrahlten Schweinen

Bei den nach Bestrahlung verendeten Vietnamesischen Hängebauchschweinen dominiert nach MITTENDORF et al. (1971) eine ausgedehnte hämorrhagische Diathese mit Blutungen ins Unterhautfettgewebe, subserösen Blutaustritten am gesamten Magen-Darm-Trakt, Blutungen auf der Harnblasenschleimhaut und unter deren Serosa, subepi- und subendokardialen Blutungen sowie Blutungen in Lunge, Kehlkopf, Kaumuskulatur, Organ- und Körperlymphknoten. Dieses Sektionsbild wird, unabhängig von der Bestrahlungsdosis (400, 500 und 600 R), auch von MORCZEK et al. (1967) beschrieben, wobei die Autoren zusätzliche Blutungen in der Zwerchfellmuskulatur und der Muskulatur der Hintergliedmaßen diagnostizieren konnten. Auch Blutungen auf die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts waren aufgetreten. SCHÄFER et al. (1970) stellen zusätzlich zu den oben genannten Befunden Blutungen im Fettmark der Diaphysen von Röhrenknochen fest.

Die pathologischen Befunde von Duroc- (EISELE et al. 1973 und CHAMBERS et al. 1964), Hormel-Hanford- (WISE et al. 1970), Large White- und korsischen Schweinen (VAIMAN et al. 1968) unterscheiden sich nicht von denen der Vietnamesischen Hängebauchschweine. Bei Large White-Schweinen fanden PROCHASKA et al. (1975) auch noch Blutungen im Nierenparenchym. Auch die von MANDEL et al. (1980) bestrahlten Minnesota-Miniaturschweine zeigten subkutane Hämorrhagien, hämorrhagische Lymphknoten und Blutungen am Magen-Darm-Trakt sowie ein Hämoperitoneum. Nach Strahlendosen über 1000 rd dominierte das Gastro-Intestinal-Syndrom und die Tiere starben nach 2 bis 4 Tagen (MRAZ et

al. 1974), so daß es nicht zur Entwicklung der massiven Hämorrhagien kam. Anzeichen für eine Sepsis fanden DABURON et al. (1973) nur bei einem von 12 Schweinen (1250 bis 1750 rd) beziehungsweise fanden sie in einer anderen Studie (DABURON et al. 1972) nach Bestrahlung mit 1600 rd Sepsisanzeichen nur bei 6 von 32 Pitman-Moore-Schweinen und diese waren nicht unbedingt diejenigen, die vorher Fieber hatten. Keine Anzeichen für eine Infektion fanden WISE et al. (1970) nach Bestrahlung im mittelletalen Dosisbereich. Ein massives Lungenödem war nach Ansicht dieser Autoren die häufigste Todesursache ihrer Hormel-Hanford-Schweine.

An histologischen Veränderungen beschreiben SCHÄFER et al. (1970) - Vietnamesisches Hängebauchschwein, 300 bis 600 R - einen Schwund des lymphatischen Gewebes und eine Hypertrophie der retikulären Zellen der lymphatischen Organe. In der Lunge diagnostizierten sie alveoläre und interstitielle blutige Ödeme sowie Desquamation und Aktivierung des Alveolarepithels. Die Leber zeigte nur in wenigen Fällen pathologische Veränderungen: vereinzelt Nekrosen ohne zellige Reaktion. Im Magen-Darm-Trakt fanden die Autoren eine Epithelentblößung der oberflächlichen Zottengebiete besonders im Dünndarmbereich. In den Testes dominierte ein vollständiger Spermiogenesestopp. Nach Bestrahlung mit 1200 R soll nach MRAZ et al. (1974) das Dünndarmepithel am 2. bis 4. Tag p.r. völlig zerstört sein. Vietnamesische Hängebauchschweine, die eine Bestrahlung von 300 beziehungsweise 400 R überlebten und am 52. Tag p.r. getötet wurden, zeigten keinerlei Organveränderungen, die als Folge des Strahleninsults anzusehen waren (SCHÄFER et al. 1970).

3. Material und Methode

3.1. Versuchstiere

3.1.1. Spezies, Rasse, Herkunft

Verwendet wurden männliche Miniaturschweine der Rasse Troll^R aus der Zucht von Dr. Bräuer, München. Es handelt sich hierbei um das "Münchner Miniaturschwein", das aus dem Hanford Miniaturschwein über Einkreuzung des kolumbianischen sogenannten Portionsschweins entwickelt wurde. Die Tiere sind genetisch homogen (Hautfarbe weiß, Haarfarbe bunt) und stammten aus der 25. bis 30. Generation. Alle Tiere wurden streng selektiert, wobei für jedes Tier zur Selektion ein kompletter hämatologischer und biochemischer Status durchgeführt wurde, um die Ausgangswerte im Bereich der Norm zu sichern. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn durchschnittlich 7 Monate alt und wogen zwischen 20 und 25 kg.



Abb. 1: Das "Münchner Miniaturschwein" Troll^R

3.1.2. Haltung, Futter

Die Miniaturschweine wurden einzeln in 120 x 80 cm großen Edelstahlkäfigen auf Teilspaltenboden gehalten. Die Umgebungstemperatur betrug konstant 23°C, die relative Luftfeuchte um 60 %.

Die Tiere wurden zweimal täglich - Sonntags nur einmal - mit Fertigfutter der Fa. Altromin (Haltungsdiät für Miniaturschweine) gefüttert, als Trinkwasser wurde normales Leitungswasser ad libitum in Trögen gegeben.

3.1.3. Klinische Überwachung

Die Versuchstiere wurden an jedem Arbeitstag klinisch untersucht, in den ersten drei Wochen nach Bestrahlung auch an den Wochenenden und Feiertagen. Dazu gehörten die Kontrolle und Dokumentation von Lebendgewicht, innerer Körpertemperatur, Puls- beziehungsweise Herzfrequenz sowie der Atmung.

3.2. Bestrahlung der Versuchstiere

3.2.1. Strahlenquelle

Die Bestrahlungen wurden an der "Gammabeam 150 Doppelanlage" im Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), Neuherberg, vorgenommen. Die dabei eingesetzte ⁶⁰Co-Gamma-Strahlung mit einer Energie von 1.17 bis 1.33 MeV sichert bei bilateraler Exposition eine weitgehend homogene Durchstrahlung des gesamten Organismus.

3.2.2. Dosimetrie

Unter Mitwirkung von Diplom-Physikern der GSF (Herr Balk und Frau Hochhäuser) wurden am 19.09.84 an einem toten Miniaturschwein intrakorporale Dosismessungen vorgenommen. Es wurden zur Erfassung der Thoraxbelastung 4 Dosimeter (Membrankondensatorkammern der Fa. Pychlau) in die Speiseröhre und zur Messung der Abdominalbestrahlung in Körpermitte 4 Dosimeter in den Darm verbracht. Die Lage der Dosimeterkammerchen wurde durch Röntgenaufnahmen bestimmt und ist in Abbildung 2 sche-

matisch dargestellt.

Es zeigte sich eine durchschnittliche Gewebe-Luft-Relation (TAR) im Thorax von 0.77 und im Abdomen von 0.72. Damit entsprach die Mittelliniendosis etwa 75 % der Freiluftdosis.

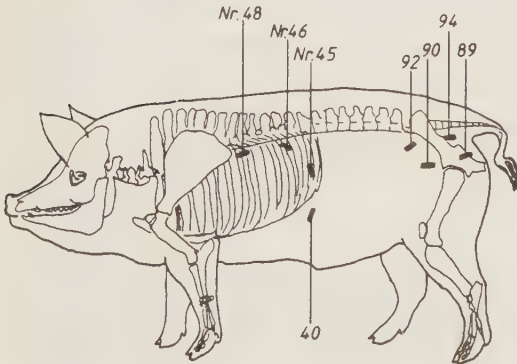


Abb. 2:

Lage und Bezeichnung der Dosimeterkammerchen im Schweinekörper

Bei kleineren Schweinen muß dieser Wert größer, bei schweren Tieren geringer sein als bei diesem Modellversuch. Die TAR-Berechnung erfolgte bei den jeweiligen Bestrahlungen für jedes Tier getrennt, unter Berücksichtigung der jeweiligen Körpermaße, nach dem Rechenverfahren von HOCHHÄUSER et al. (1978). Die Autoren gehen davon aus, daß der Anteil der Streustrahlung an der Dosis bei der Ganzkörperbestrahlung proportional dem Verhältnis des Querschnittes Q zum Umfang U eines senkrecht zu seiner Achse bestrahlten, zylindrischen Körpers ist, wenn dieser mindestens die "Sättigungslänge" (bei ^{60}Co etwa 60 cm) hat. Andererseits ist der Streustrahlenanteil bei quadratischen Feldern auf kubischen Körpern ebenfalls proportional dem Verhältnis von deren Fläche zu ihrem Umfang, also bei einer Seitenlänge s proportional zu $s^2/4s$. Setzt man nun die beiden Streuanteile gleich, also $Q/U = s^2/4s$, so erhält man ein Äquivalentquadrat für den Zylinder. TAR-Werte für quadratische Felder sind tabellarisch in der Literatur zu finden (GUPTA et al. 1966, VAN DYK et al. 1980). Die so errechneten Mittelliniendosiswerte sind in guter Übereinstimmung mit Mes-

sungen an zylindrischen Wasserphantomen verschiedenen Querschnittes, sowie an einem Alderson-Phantom (BALK, persönliche Mitteilung).

Die Inhomogenitäten des Tierkörpers führen aber an verschiedenen Stellen zu Abweichungen von der Mittelliniendosis. Messungen im Gastrointestinaltrakt eines toten Schweines zeigten gute Übereinstimmung der anhand der Abmessungen des Tieres berechneten TAR-Werte mit den im Abdomenbereich gemessenen. Im oberen Oesophagus wurde das TAR bis zu 10 % größer gemessen, im Beckenbereich bis zu ungefähr 7 % kleiner.

Die in den Bestrahlungsversuchen verabreichten Dosen beziehen sich immer auf die Körpermitte.

3.2.3. Durchführung der Bestrahlung

Zunächst wurden die Schweine narkotisiert. Dabei wurden gleichzeitig verabreicht:

0.8 mg Azaperon (Stresnil^R)/kg Körpergewicht i.m.

12.5 mg Metomidat (Hypnodil^R)/kg Körpergewicht i.p.

Nach Eintritt der Narkose wurden die Schweine jeweils einzeln bereits in dem bei der Bestrahlung verwendeten Aluminiumbehälter (Wanddicke 1.5 mm) in die GSF transportiert, dort vermessen und anschließend in aufrechter Stellung, in einer Stoffschleife hängend, bestrahlt. Dabei stand die Körperachse senkrecht zu dem Zentralstrahl jeder der beiden Strahlenquellen. Der Abstand jeder Quelle zur Körpermitte betrug 215 cm, die Freiluft-Dosisleistung am Ort der Körpermitte 0.185 Gy/min bei einer Homogenität im Bereich des Körpervolumens von ± 3 %. Durch die fortschreitende Abnahme der Aktivität der Strahlenquelle infolge des radioaktiven Zerfalls des ^{60}Co (Halbwertszeit 5.26 Jahre) und bei Beibehaltung des Abstandes zu den beiden Strahlenquellen, wurde die Dosisleistung allmählich, jedoch nur unwesentlich vermindert.

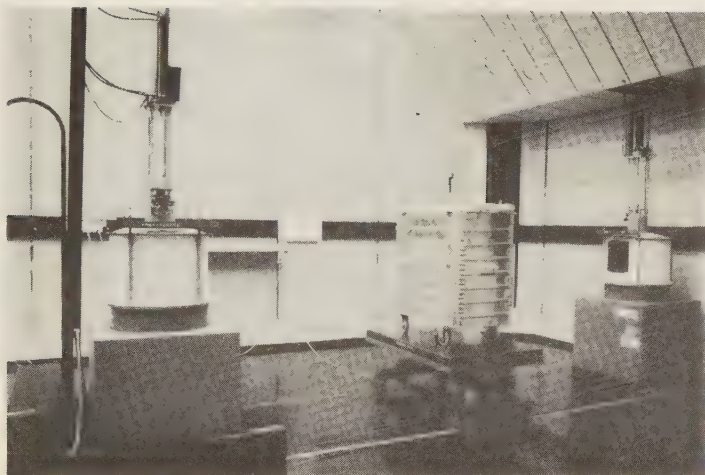


Abb. 3: Bestrahlungsanlage mit Aluminiumbehälter

3.3. Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte nach den von BOLLWAHN et al. (1982) und VOLLMERHAUS et al. (1982) beschriebenen Methoden entweder aus der Vena jugularis oder aus der Vena cava cranialis am stehenden, von einer Hilfsperson fixierten Tier unter Verwendung des Vacutainer-Systems (Fa. Becton-Dickinson). Es erfolgten Blutentnahmen an zwei Terminen vor Bestrahlung (Normalwerte) und anschließend an die Bestrahlung am 1., 3., 7., 10., 14., 21., 28., 35., 42. und 49. Tag morgens vor dem ersten Füttern. Dabei wurden jeweils 45 - 50 ml Blut für die den verschiedenen Verwendungszwecken entsprechenden Röhrchen entnommen.

3.4. Hämatologische Untersuchungen

3.4.1. Zellzahlen und Differentialblutbild

Die Zahl der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, sowie Hämatokrit, mittleres Zellvolumen (MCV) und Hämoglobingehalt im Schweineblut wurden mit Hilfe des Cell-Counters 134 (Fa. Analys Instruments) bestimmt.

Zur Differenzierung der Leukozyten wurde mit EDTA ungerinnbar gemachtes Vollblut maschinell (Microx Spinner, Fa. Omron) auf 5 Objektträgern pro Blutprobe verteilt. Die Ausstriche wurden mit Hilfe eines Färbeautomaten (Microx Stainer, Fa. Omron) in WRIGHT's Eosin-Methylenblau-Lösung (Fa. Muto Chemicals) gefärbt.

Die Auswertung der Objektträger erfolgte am Cell Analyser Microx 70 Animal. Das Gerät sucht die Ausstriche selbständig nach Leukozyten ab. Ein elektronisches Bildanalyseverfahren digitalisiert alle optisch aufgefundenen Einzelheiten des von einer Fernsehkamera aufgenommenen mikroskopischen Bildes jedes gefundenen Leukozyten. Die so gewonnenen Daten werden mit elektronisch gespeicherten Daten, die die Morphologie aller Arten von Leukozyten beschreiben, verglichen. Auf diese Weise kann das Gerät die Leukozyten einer bestimmten Klasse zuordnen. Dabei verfügt es unter anderem über ein speziell erstelltes Programm für Miniaturschweine. Der Analysestandard ist der Beurteilung durch einen erfahrenen menschlichen Beobachter angeglichen und kann jederzeit und für jeden Objektträger überprüft werden.

Für jede Blutprobe wurden auf je 5 Objektträgern 2 x 200 Zellen differenziert, so daß das Ergebnis auf der Auswertung von 2000 Leukozyten beruht. Zu bestimmten Tagen nach Bestrahlung reduzierte sich diese Zahl bedingt durch die starke Leukopenie auf 1000 Leukozyten.

3.4.2. Bestimmung des Retikulozytenanteils

Zur Retikulozytenbestimmung im Laboratorium für experimentelle Radiologie wurde mit EDTA ungerinnbar gemachtes Vollblut

im Verhältnis 1:1 mit Brecher's New Methylenblue-Lösung (Fa. Muto Chemicals) gemischt und 30 min bei Zimmertemperatur inkubiert. Diese Mischung wurde maschinell auf 5 Objektträger pro Blutprobe ausgestrichen. Die getrockneten Ausstriche wurden 20 s fixiert (Fixierlösung aus 40 % Citratpuffer und 60 % Aceton) und 20 s in Aqua destillata gespült. Nach erneutem Trocknen wurden die Ausstriche automatisch in WRIGHT's Eosin-Methylenblau-Lösung (Fa. Muto Chemicals) gefärbt.

Die so gefärbten Objektträger wurden im Cell-Analyser Microx 70 Animal durch elektronische Bildanalyse des mit einer Fernsehkamera aufgenommen mikroskopischen Bildes automatisch ausgewertet. Retikulozyten erscheinen neben den Erythrozyten als rote Zellen, die ein blaugefärbtes, zum Teil mit Granula besetztes Netzwerk (= ausgefällte Ribosomen) aufweisen. Die Software, die dem Gerät die Identifizierung von Retikulozyten ermöglicht, wurde auf die besonderen optischen Merkmale der Ausstriche von Schweineblut umprogrammiert, um den Analysestandard des Gerätes der Beurteilung der Proben durch einen erfahrenen menschlichen Beobachter anzugleichen. Zur Ermittlung des Verhältnisses Erythrozyten/Retikulozyten wurden auf 5 Objektträgern pro Blutprobe je zweimal 5000 Zellen erfaßt, so daß der Wert für den prozentualen Anteil der Retikulozyten jeder Blutprobe auf der optischen Beurteilung von 50000 Zellen beruht.

3.5. Klinisch-chemische Untersuchungen

Die klinisch-chemischen Untersuchungen wurden im Institut Medical Service München auf einer Auto-Analyzer-Anlage der Fa. Technikon, Typen 12/60, 6/60 und 9/60 durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beträgt für die chemischen Werte ± 1 % und für die Enzymbestimmungen $\pm 2,2$ %. Während der gesamten Laufzeit unserer Untersuchungen wurden vierteljährlich externe Qualitätskontrollen durchgeführt. Für alle Parameter liegen die Zertifikate der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie, des Instand-Ringversuches (nach den Richtlinien der Bundesärztekammer) und der Internationalen Laboratory

Comparison Service, Genf vor.

Bestimmt wurden im Serum Gesamteiweiß, Albumin, Calcium, anorganischer Phosphor, Magnesium, Eisen, Kupfer, Zink, alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Creatin-Kinase, Lactat-Dehydrogenase, Triglyceride, Glucose, Cholesterin, Harnsäure, Creatinin, Harnstoff-Stickstoff, Chlorid, Kalium, Natrium, saure Phosphatase, Gesamt-Bilirubin und Cholinesterase. Alle biochemischen Parameter sind Standardmethoden für die klinische Medizin, wobei die Enzyme bei +37°C und 340 nm gemessen wurden (AST, ALT).

3.6. Aminosäuren

Mit Sulfosalicylsäure enteiweißtes Schweineserum wurde mit Hilfe des Aminosäureanalysators LC 6000 der Fa. Biotronik untersucht. Die sauren, neutralen und basischen Aminosäuren wurden dabei über Ionenaustauscherchromatographie durch Lithiumcitratpuffer mit einem pH-Gradienten von 2.68 bis 4.56 und steigender Temperatur getrennt. Die einzelnen Aminosäuren sind individuell bedingt im Serum in recht unterschiedlicher Konzentration vorhanden, was eine zusammenfassende Beurteilung erschwert. Aus diesem Grunde wurden die Aminosäuren Cysteinsäure, Taurin, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Glutamin, Glycin, Alanin, Valin, Cystin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Histidin und Arginin durch Addition der einzelnen Werte zusammengefaßt.

3.7. Sektion und Histologie

Nach Eintritt des Todes, bzw. Euthanasie am Ende der Beobachtungszeit wurde jedes Miniaturschwein zur pathologischen Befunderhebung seziiert.

Eine pathologisch-histologische Untersuchung erfolgte an während der Sektion entnommenen Gewebeproben folgender Organe: Oesophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Caecum, Colon, Rectum, Milz, Leber, Niere, Lunge, Hoden und Knochenmark und

wurde durch Prof. Oehlert, Freiburg (5 Tiere), sowie von Prof. Haferkamp, Ulm (3 Tiere) durchgeführt.

3.8. Statistische Methoden

Zur Berechnung von Irrtumswahrscheinlichkeiten bei Intervall-daten (Hämatologie, Klinische Chemie) wurde der Wilcoxon-Pratt-Test (Vorzeichenrangtest) verwendet, der auf Medianunterschiede und auf Formunterschiede der Verteilung anspricht. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde das Boxplot-Verfahren (Box-and-Whisker Plot von TUKEY) gewählt. Hier wird der innere Teil einer Datenreihe summarisch als Median- und Quartilbox dargestellt; die atypischen Werte sind an den Extrembereichen realistisch angegeben. Beide Verfahren wurden an einem Personalcomputer der Fa. IBM mit den Programmen "test" und "dialog", Fa. idv München, durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Hämatologie

4.1.1. Weißes Blutbild

Die Zahl der Gesamtleukozyten verändert sich auf eine für den Verlauf der Strahlenkrankheit typische Weise (Abb. 4). Bereits am 1. Tag nach Bestrahlung ist die Leukozytenkonzentration auf ca. 25 % der Ausgangswerte vermindert. Der Unterschied ist mit $p < 0.008$ abgesichert. Für diesen Abfall sind in erster Linie die Lymphozyten ($p < 0.008$) verantwortlich (Abb. 5), die im Blutbild der Schweine die Hauptfraktion der Leukozyten darstellen. Bis zum 7. Tag nach Bestrahlung erfolgt dann ein weiterer Abfall der Leukozytenkonzentration auf etwa 15 % der Ausgangswerte, an denen nun die Granulozyten mengenmäßig stärker beteiligt sind (Abb. 6). Diese Situation bleibt bis zum 14. Tag nach Bestrahlung unverändert. Danach erfolgt eine gewisse Erholung, an der Lymphozyten und Granulozyten entsprechend ihrem Anteil im normalen Blutbild

des Schweines in etwa gleichmäßig beteiligt sind. Für die Anzahl der Monozyten im Blut zeichnet sich, zusammenfallend mit der Leukozytenkurve, eine Minimalkonzentration am 14. Tag nach Bestrahlung ab, danach erfolgt ein rascher Wiederanstieg auf die Ausgangswerte, wobei größere individuelle Schwankungen auftreten.

4.1.2. Rotes Blutbild

Beim Verlauf der Retikulozytenkonzentrationen (Abb. 7) zeigt sich das Bild einer durch die Bestrahlung gestörten Erythropoese. Bis zum 3. Tag nach Bestrahlung werden minimale Werte erreicht. Zwischen dem 10. und 14. Tag nach Bestrahlung setzt bei den die Strahlenkrankheit überlebenden Tieren eine Erholung ein, wodurch die Normalwerte bis zum 21. Tag erreicht oder überschritten werden. Für den 1. bis 10. Tag p.r. ist der Unterschied zu den Ausgangswerten mit $p < 0.008$ abgesichert. Die große Streuung der Retikulozytenwerte am 14. Tag nach Bestrahlung ist bedingt durch den deutlichen Wiederanstieg bei den überlebenden Miniaturschweinen, während die Werte bei den nach der Bestrahlung verstorbenen Tieren niedrig bleiben ($p = 0.029$).

Die Veränderungen der Erythropoese spiegeln sich auch im Verlauf der Erythrozytenkonzentrationen und des Hämatokrit wieder (Abb. 8 und 9), die jeweils am 14. Tag nach Bestrahlung ihr Minimum erreichen. Analog dazu verändert sich auch die Hämoglobinkonzentration im Blut (Abb. 10).

Die Ergebnisse bezüglich des Mittleren Zellvolumens (MCV) zeigen zuerst eine leichte Verminderung, dann aber eine deutliche Zunahme desselben ab dem 14. Tag p.r. (Abb. 11).

4.1.3. Thrombozyten

Der in Abbildung 12 dargestellte Verlauf der Anzahl der Thrombozyten im Blut zeigt eine kontinuierliche Abnahme bis zum 10. Tag nach Bestrahlung. Danach verharrt die Thrombozytenzahl auf diesem niedrigen Niveau, um zwischen dem 28. und 35. Tag nach Bestrahlung langsam wieder anzusteigen.

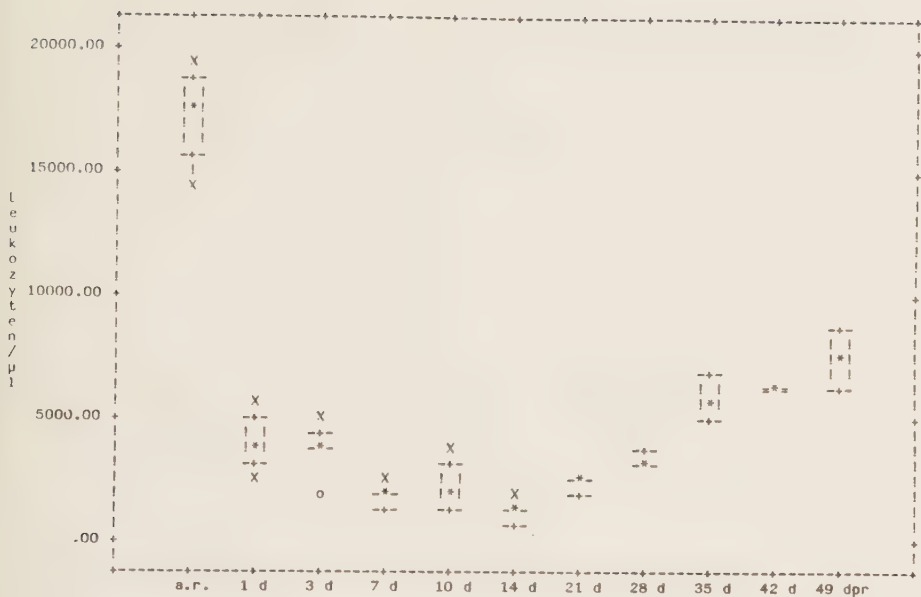


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Leukozyten in 1 μ l Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

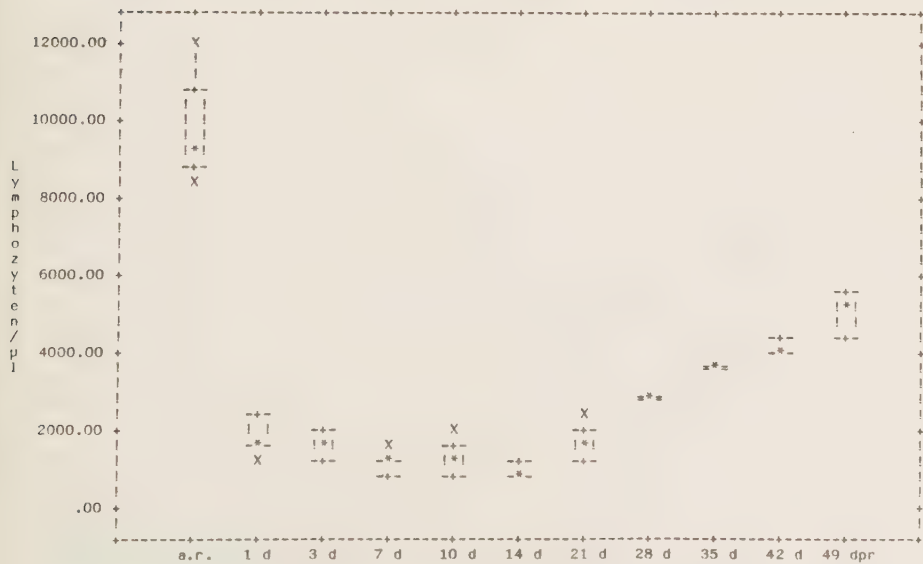


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Lymphozyten pro μ l Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

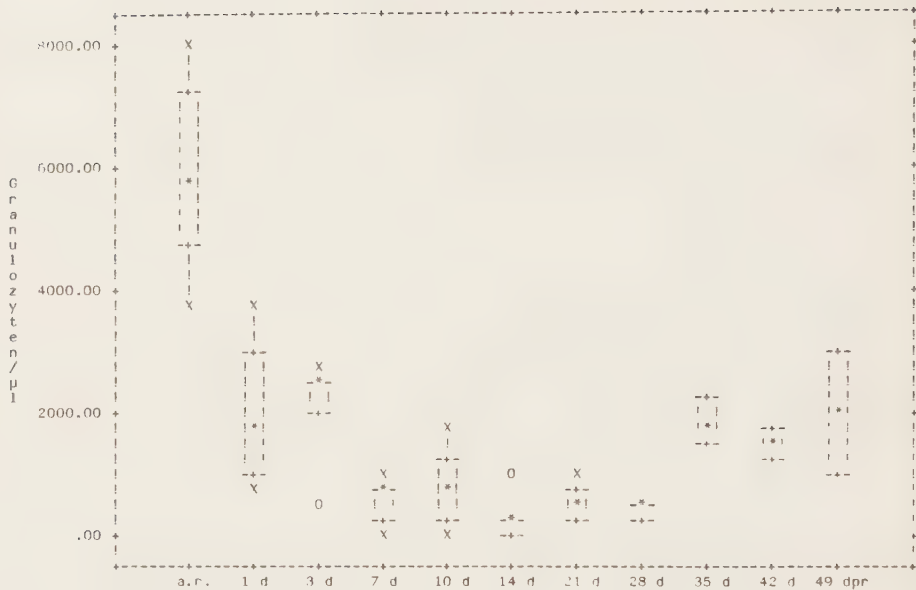


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Granulozyten pro μ l Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Anzahl der Retikulozyten in Tausend/ μ l Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

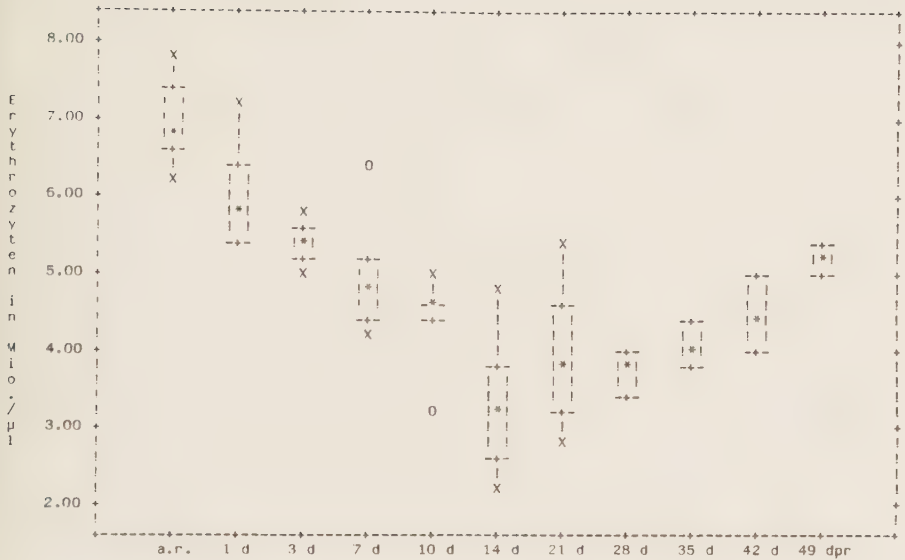


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Erythrozytenanzahl in Millionen/μl Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

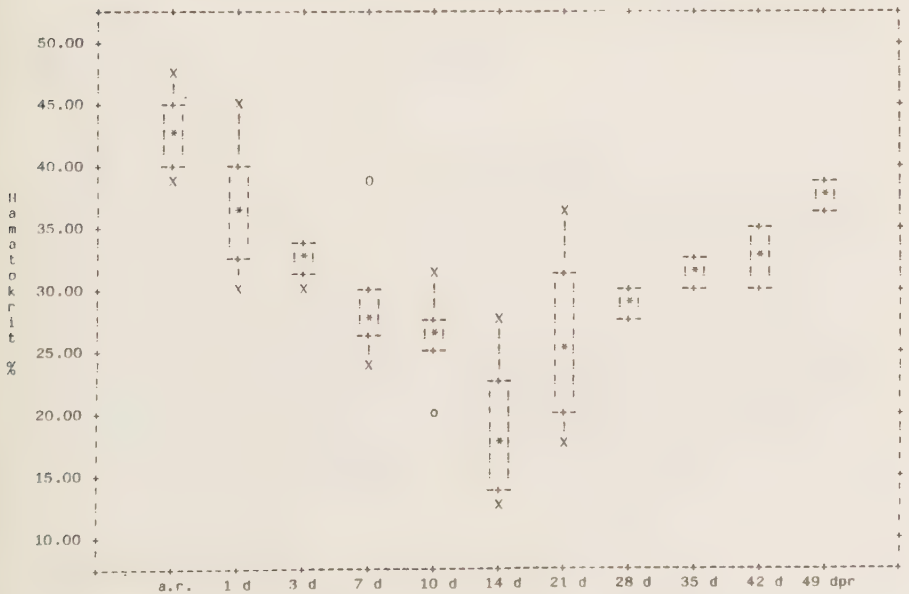


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf des Hämatokrit nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

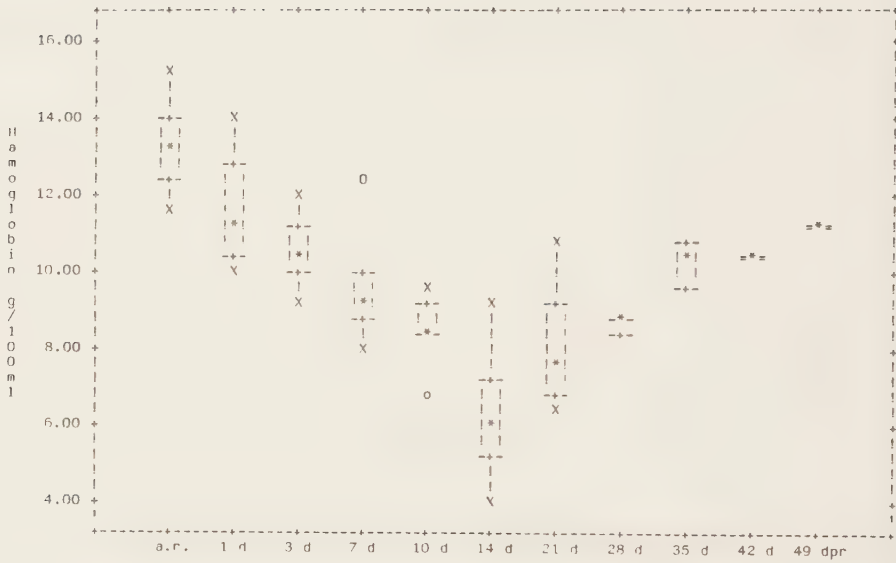


Abb. 10: Hämoglobin-Konzentration nach Be-
strahlung mit 3.0 Gy

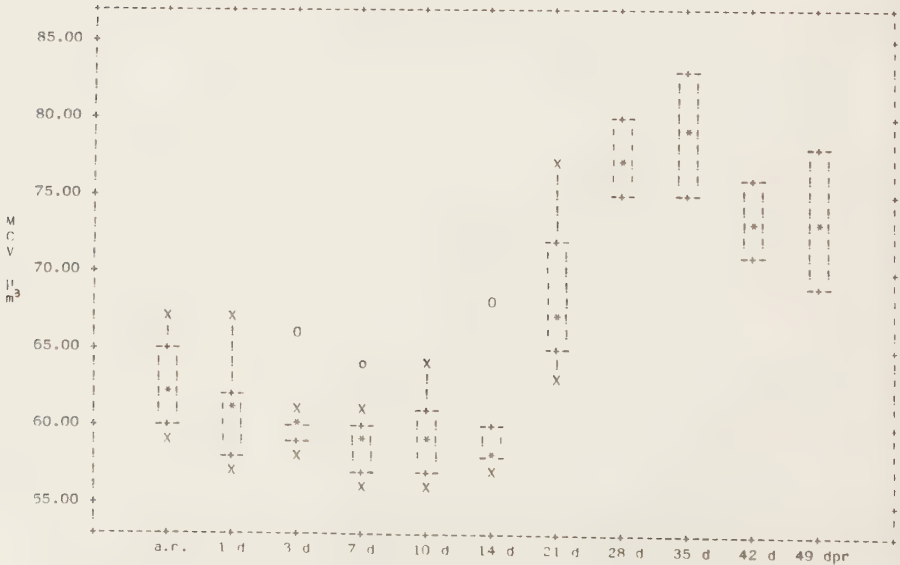


Abb. 11: Mittleres Zellvolumen (MCV) nach Be-
strahlung mit 3.0 Gy

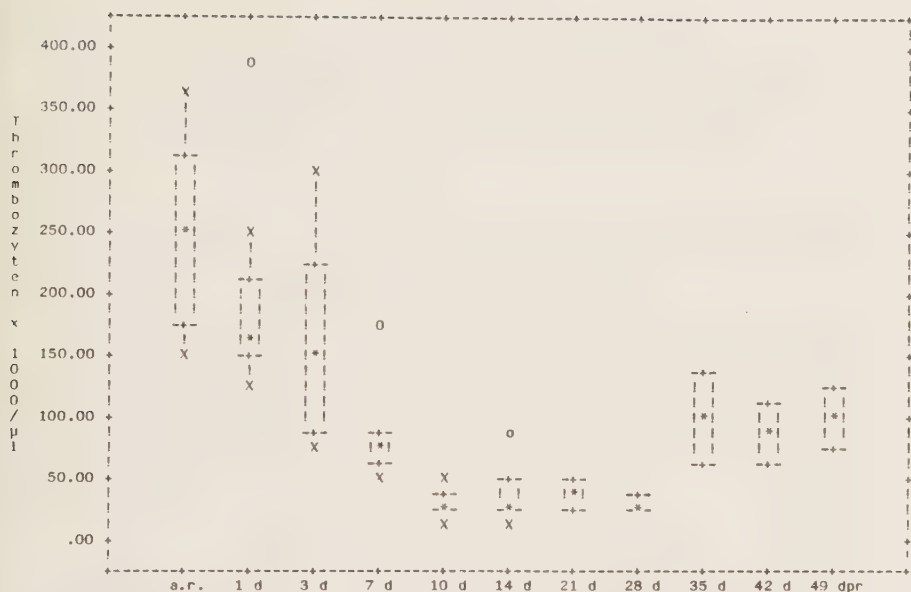


Abb. 12: Anzahl der Thrombozyten in Tausend/ μ l Vollblut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

4.2. Biochemische Untersuchungen

4.2.1. Klinische Chemie

Als Ausgangswerte in den graphischen Darstellungen und Tabellen wurden diejenigen Ergebnisse herangezogen, die bei der letzten Blutentnahme vor der Bestrahlung gewonnen wurden. Zur Festlegung der Normbereiche für die verschiedenen klinisch-chemischen Parameter wurden, da in der Literatur über das Miniatschwein Trolle^R bisher noch nicht berichtet wurde, bei allen im Laboratorium für experimentelle Radiologie verwendeten Schweinen dieser Rasse vermehrt Blutentnahmen vor Versuchsbeginn durchgeführt. Die dabei erzielten Resultate sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: "Münchner Miniaturschwein" Troll^R
Normbereiche klinisch-chemischer Serum-Parameter

Parameter	eigene Werte		Angaben des Züchters von bis	Dimension
	$\bar{x}$	s		
Gesamt-Eiweiß	0.686	0.054	0.67 - 0.77	g/l
Albumin	547.7	47.8	507 - 623	$\mu\text{mol/l}$
Calcium	2.548	0.545	2.70 - 2.95	mmol/l
anorg. Phosphor	2.293	0.207	2.03 - 2.33	mmol/l
Magnesium	1.184	0.115	1.11 - 1.40	mmol/l
Eisen	22.97	9.24	23.3 - 41.2	$\mu\text{mol/l}$
Kupfer	32.73	3.96	28.3 - 36.2	$\mu\text{mol/l}$
Zink	21.09	2.26	17.6 - 21.4	$\mu\text{mol/l}$
AP	94.58	21.84	70 - 120	U/l
AST (GOT)	37.00	9.10	28 - 55	U/l
ALT (GPT)	71.96	15.22	58 - 92	U/l
Gamma-GT	29.04	7.73	20 - 32	U/l
CK	487.36	147.46	360 - 710	U/l
LDH	526.24	57.08	über 570	U/l
Triglyceride	0.604	0.176	0.46 - 0.91	mmol/l
Glucose	4.540	0.974	4.04 - 6.66	mmol/l
Cholesterin	1.968	0.264	1.81 - 2.46	mmol/l
Harnsäure	28.56	8.33	29.8 - 59.5	$\mu\text{mol/l}$
Creatinin	89.28	17.68	79.6 - 132.6	$\mu\text{mol/l}$
Harnstoff-N	2.422	0.845	2.66 - 3.82	mmol/l
Chlorid	101.46	2.57	101 - 108	mmol/l
Kalium	4.72	0.52	4.5 - 5.6	mmol/l
Natrium	145.25	3.76	143 - 152	mmol/l
SP	14.54	4.31	8.3 - 16.2	U/l
Gesamt-Bili- rubin	4.104	0.855	3.4 - 5.1	$\mu\text{mol/l}$

(für eigene Werte: Alter der Tiere 6 - 7 Monate
Anzahl: 50

für Angaben des Züchters: Alter 6 Monate
Anzahl: mehr als 40)

$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung.

Bei fast allen der mit 3.0 Gy bestrahlten Tiere ist eine deutliche Abnahme der Serum-Gesamteiweiß-Konzentration gegenüber den Ausgangswerten zu erkennen (Abb. 13). Der Unterschied ist mit 0.8 % Irrtumswahrscheinlichkeit für den 3. Tag p.r., beziehungsweise mit 1.6 % für den 1. und 7. Tag p.r. abgesichert.

Beim Serumalbumin bewirkt die Bestrahlung bei fast allen Tieren einen leichten Rückgang der Konzentrationen (Abb. 14), die sich jedoch immer im Normbereich bewegen.

Die Calciumkonzentrationen im Serum sind bei allen Schweinen nach der Bestrahlung im Wesentlichen unverändert. Das Gleiche gilt für den anorganischen Phosphor (Tab. 2 und 3).

Nach Bestrahlung kommt es im Vergleich zur Ausgangslage bei den meisten Tieren zu einem Magnesiumabfall von durchschnittlich 0.2 mmol/l im Serum (Abb. 15), der für den 7. Tag mit $p = 0.0156$ abgesichert ist; für den 3., 10. und 14. Tag p.r. liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 3 bis 4 %. Die Ausgangswerte werden im Verlauf des Beobachtungszeitraums nicht wieder erreicht.

Die Konzentration des Serum-Eisens ist am 1. Tag nach Bestrahlung erhöht (Abb. 16). Das Serum von Tier Nr. 164 war am 35. Tag p.r. leicht hämolytisch, so daß ein erhöhter Eisengehalt vorgetäuscht wurde.

Die Konzentrationen von Kupfer und Zink im Serum bleiben nach Bestrahlung im Bereich der Norm (Tab. 4 und 5).

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase zeigt keine deutlichen, bestrahlungsbedingten Veränderungen. Werte, die das Doppelte der Norm erreichen, kommen nur bei Schwein 11 am 1. Tag p.r. vor (Tab. 6).

Am 1. Tag nach Bestrahlung kommt es zu einem Anstieg der Aspartat-Aminotransferase-Aktivität ($p < 0.025$), die dann das Zweifache der Ausgangswerte betragen kann. Ab dem 3. Tag nach Bestrahlung liegen die Werte wieder im Normbereich (Abb. 17). Die Aktivität der Alanin-Aminotransferase im Serum zeigte keine bestrahlungsbedingten Veränderungen (Tab. 7).

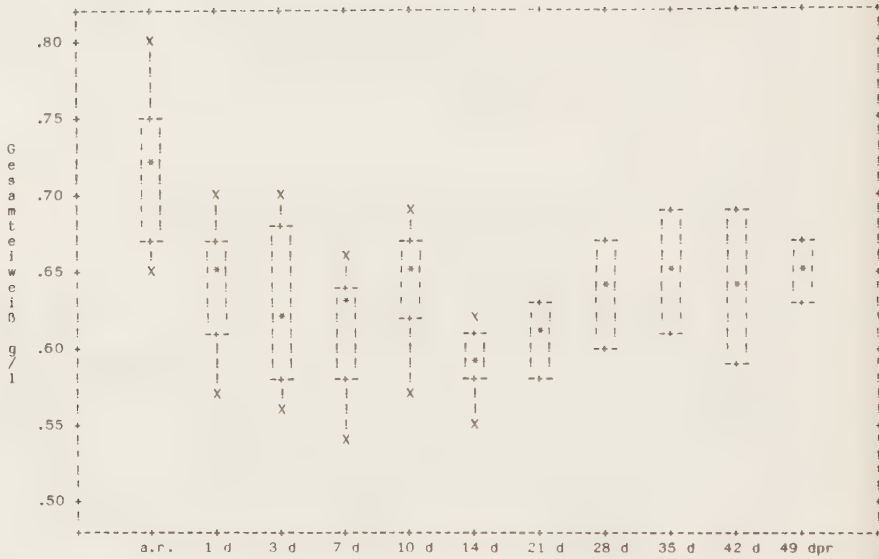


Abb. 13: Serum-Gesamteiweiß-Konzentration nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

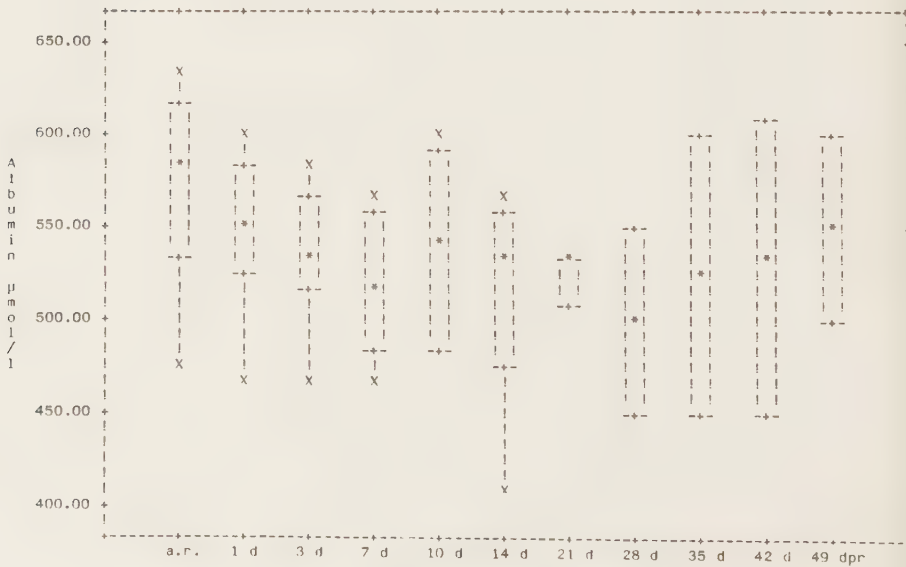


Abb. 14: Serum-Albumin-Konzentration nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

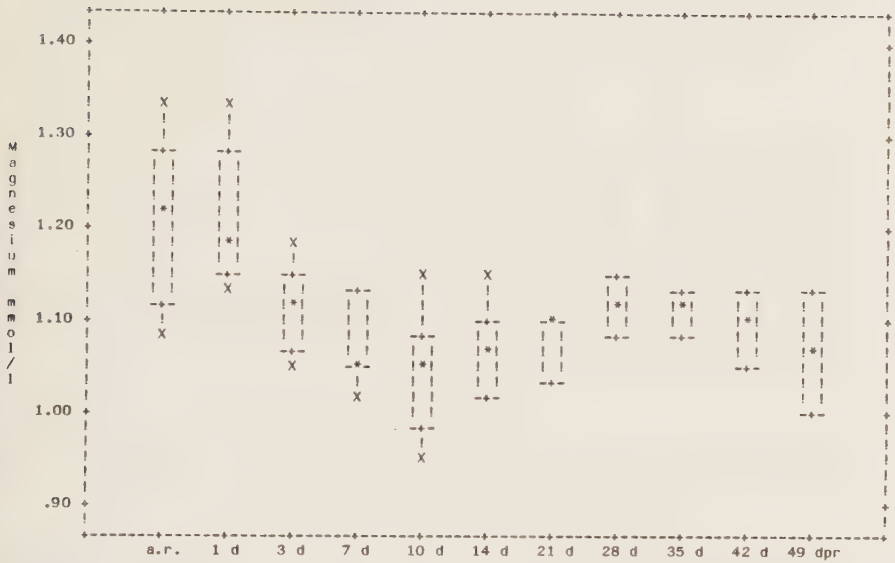


Abb. 15: Magnesium-Konzentration im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

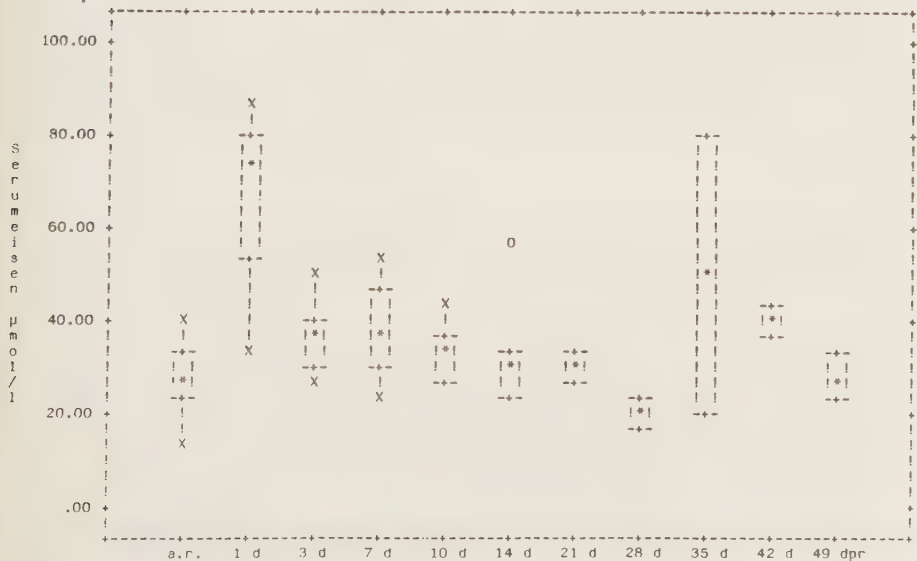


Abb. 16: Serum-Eisen-Konzentration nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Tab. 2: Calcium (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	2.51	2.41	2.45	2.38		2.32					
11 *	2.68	2.42	2.46	2.50		2.42					
106 *	2.57	2.43	2.62	2.55	2.49	2.35					
108 *	2.40	2.47	2.49	2.51	2.51	2.48	2.60	2.56	2.58	2.52	2.66
111 *	2.46	2.48	2.39	2.53	2.51	2.53	2.46				
112 *	2.37	2.57	2.43	2.61	2.67	2.47	2.51				
164 *	2.78	2.58	2.73	2.56	2.58	2.51		2.52	2.71	2.61	2.63
165 *	2.71	2.67	2.66	2.57	2.54						
MW *	2.560	2.502	2.526	2.523	2.549	2.441	2.519	2.543	2.645	2.565	2.644
STD *	0.140	0.087	0.117	0.063	0.058	0.073	0.059	0.020	0.067	0.042	0.011

Tab. 3: anorganischer Phosphor (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	2.13	2.24	2.34	2.34		2.22					
11 *	2.29	2.26	2.29	2.36		2.27					
106 *	2.18	1.99	2.14	2.03	2.04	1.84					
108 *	2.28	2.37	2.33	2.19	2.20	2.29	2.38	2.15	2.33	2.14	2.17
111 *	2.10	2.16	2.04	2.04	1.91	2.07	2.21				
112 *	2.21	2.08	2.02	2.02	1.87	1.93	1.94				
164 *	2.10	2.01	2.11	2.31	2.21	2.30		2.21	2.56	2.43	2.23
165 *	2.26	2.29	2.15	2.30	2.24						
MW *	2.193	2.175	2.177	2.199	2.077	2.133	2.175	2.180	2.444	2.282	2.200
STD *	0.072	0.131	0.119	0.139	0.147	0.173	0.179	0.026	0.117	0.147	0.029

Tab. 4: Kupfer (μ mol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	29.9	28.1	25.0	30.6		32.4					
11 *	31.8	27.8	30.6	29.1		34.1					
106 *	28.8	27.0	32.4	28.8	29.9	30.2					
108 *	23.6	20.4	26.2	29.5	28.1	28.6	30.2	24.7	30.5	25.4	28.3
111 *	47.6	50.2	40.6	37.9	39.9	36.2	34.3				
112 *	35.7	39.0	37.1	36.2	38.0	33.9	49.5				
164 *	36.2	30.2	31.3	30.3	25.4	29.5		27.7	31.0	30.6	32.2
165 *	36.6	36.9	33.6	35.8	36.0						
MW *	33.78	32.45	32.10	32.28	32.88	32.13	38.00	26.20	30.75	28.00	30.25
STD *	6.67	8.65	4.84	3.46	5.37	2.58	8.30	1.50	0.25	2.60	1.95

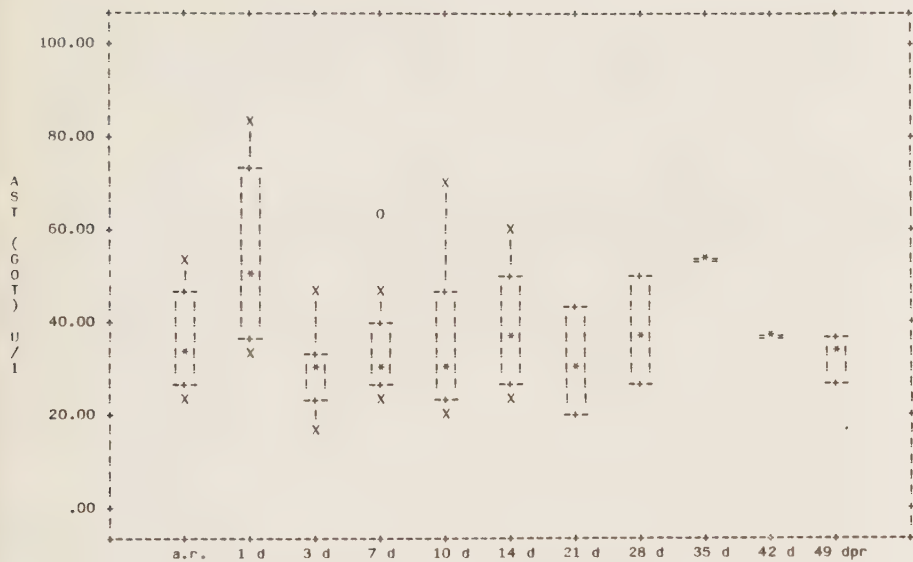


Abb. 17: AST im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

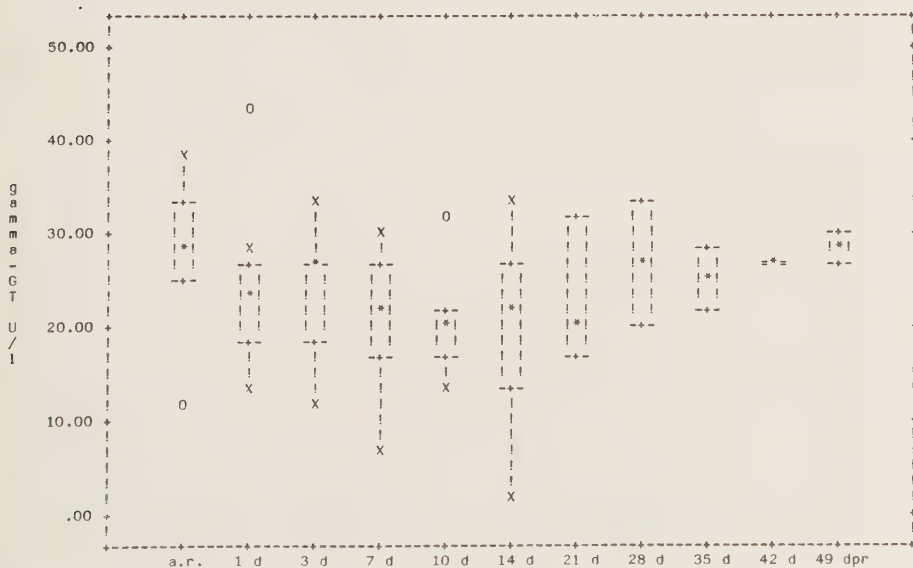


Abb. 18: Gamma-GT im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Tab. 5: Zink ($\mu\text{mol/l}$) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.p.	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	20.35	22.49	24.33	24.17		23.26					
11 *	20.96	25.70	21.27	21.27		21.73					
106 *	17.44	20.04	18.67	26.78	20.96	19.74					
108 *	16.68	14.69	19.28	25.70	22.64	27.54	18.51	20.81	24.48	21.88	26.32
111 *	26.01	24.33	18.67	24.48	24.94	18.67	24.02				
112 *	26.01	24.94	20.81	22.19	24.17	21.42	23.72				
164 *	19.28	23.87	22.80	27.85	29.22	22.19		18.97	21.73	21.42	22.49
165 *	19.74	25.25	19.28	25.70	23.56						
MW *	20.808	22.663	20.636	24.767	24.251	22.076	22.083	19.890	23.103	21.650	24.404
STD *	3.283	3.461	1.942	2.080	2.552	2.643	2.527	0.918	1.377	0.229	1.912

Tab. 6: Alkalische Phosphatase (U/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.p.	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	80	109	97	85		71					
11 *	118	248	138	117		102					
106 *	80	109	100	90	100	107					
108 *	89	82	73	61	73	67		73	71	67	64
111 *	63	80	86	89	80	96	125				
112 *	50	54	51	50	50	47	45				
164 *	74	104	83	95	115	117		86	93	91	62
165 *	75	111	84	104	79						
MW *	78.5	112.1	89.0	86.4	84.9	83.7	76.7	79.5	82.0	79.0	63.0
STD *	18.4	54.6	23.3	20.3	22.3	27.7	34.7	6.5	11.0	12.0	1.0

Tab. 7: ALT (GPT) (U/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.p.	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	63	55	54	52		48					
11 *	68	62	57	57		64					
106 *	89	106	99	84	82	77					
108 *	91	99	93	87	84	77	72	65	76	80	94
111 *	54	67	62	55	55	63	64				
112 *	63	75	69	58	60	61	54				
164 *	89	67	68	58	57	63		53	59	51	49
165 *	77	77	62	57	52						
MW *	74.3	76.0	70.5	63.5	64.8	64.3	63.3	59.0	67.5	65.5	71.5
STD *	13.3	16.7	15.5	12.9	11.1	8.8	7.4	6.0	8.5	14.5	22.5

Der Normbereich der Gamma-Glutamyltransferase (Abb. 18) wird nach Bestrahlung von keinem Tier überschritten. Dagegen bewirkt die Bestrahlung - individuell unterschiedlich - eine Verminderung der Konzentration, die besonders bei den die Strahlenkrankheit nicht überlebenden Tieren klinisch bedeutsam ist.

Es besteht eine wesentliche Steigerung der Aktivität der Creatin-Kinase (Abb. 19) am 1. Tag nach Bestrahlung, die für einzelne Tiere eine Erhöhung der Ausgangswerte um das 2.5-fache bedeutet (Tier 106).

Die Serum-Aktivität der Lactat-Dehydrogenase (Abb. 20) nach Bestrahlung bewegt sich durchwegs im Normbereich. Mit individuellen Abweichungen sind die Werte am 1. Tag nach Bestrahlung geringfügig erhöht, in den darauffolgenden Tagen zeigt sich eine Tendenz zu etwas erniedrigten Werten.

Bei einem relativ breiten Normbereich kommt es zu keinen deutlichen Veränderungen der Triglyceride durch die Bestrahlung mit 3.0 Gy, obwohl sich in den ersten Tagen nach Bestrahlung ein gewisser Rückgang der Konzentration andeutet (Tab. 8).

Bei den Glucosewerten sind nach Bestrahlung mit 3.0 Gy keine pathologischen Resultate aufgetreten (Tab. 9).

Die Cholesterinkonzentration ist bei allen Schweinen nahezu unverändert. Es kommt zu keinen bedeutsamen klinischen Verschiebungen nach der Bestrahlung (Tab. 10).

Bei einem relativ großen Normbereich sind nach Bestrahlung keine auffälligen Veränderungen der beim Schwein nur temporär vorkommenden Harnsäure - wird zu Allantoin weiteroxidiert - feststellbar (Tab. 11).

Der Harnstoff-Stickstoff als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels zeigt einen relativ konstanten Verlauf nach Bestrahlung (Tab. 12). Das gilt auch für Creatinin (Tab. 13).

Bei einem Normbereich um 100 mmol/l sind bei der Chloridkonzentration im Serum nur geringfügige Veränderungen festzustellen (Tab. 14).

Die Kaliumkonzentration nimmt nach Bestrahlung nur unwesentlich ab. Zu niedrigen Werten kommt es prä mortal bei Schwein 7 (Tab. 15).

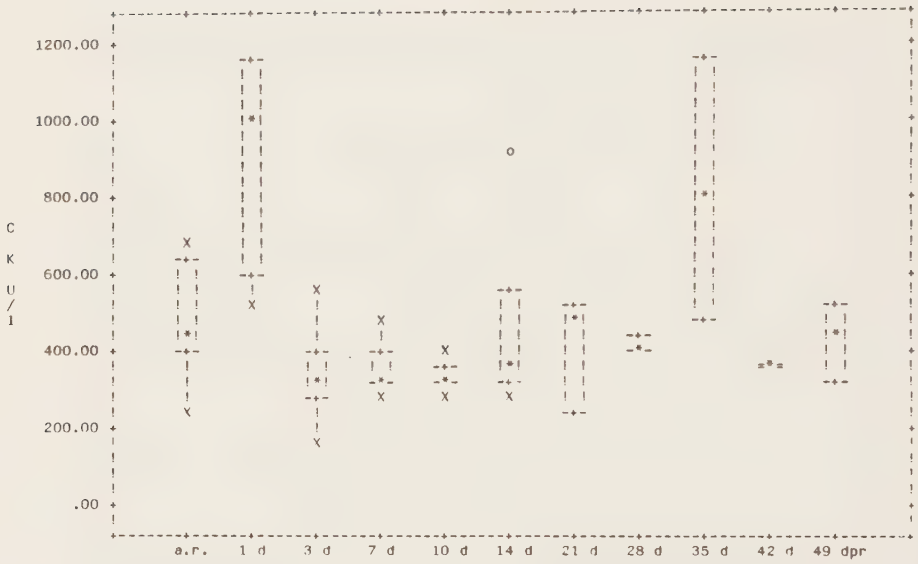


Abb. 19: CK im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

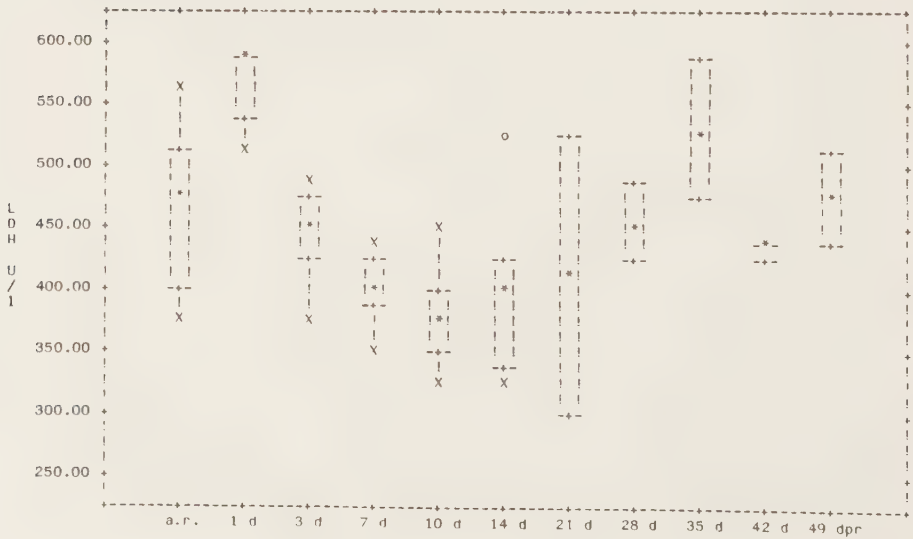


Abb. 20: LDH im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Tab. 8: Triglyceride (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	0.58	0.33	0.35	0.36		0.38					
11 *	0.59	0.33	0.37	0.25		0.26					
106 *	0.61	0.98	0.57	0.44	0.55	0.50					
108 *	0.49	0.43	0.23	0.23	0.30	0.38	0.51	0.22	0.43	0.60	0.36
111 *	0.64	0.45	0.46	0.53	0.58	0.45	0.49				
112 *	0.62	0.38	0.26	0.31	0.20	0.14	0.27				
164 *	0.71	0.52	0.49	0.55	0.41	0.38		0.51	0.43	0.50	0.42
165 *	0.72	0.45	0.39	0.46	0.29						
MW *	0.620	0.484	0.390	0.391	0.388	0.356	0.423	0.365	0.430	0.550	0.390
STD *	0.069	0.197	0.107	0.115	0.139	0.112	0.109	0.145	ERR	0.050	0.030

Tab. 9: Glucose (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	4.66	4.77	5.16	4.60		7.10					
11 *	4.24	4.55	4.05	4.60		5.38					
106 *	3.55	4.71	4.60	4.05	4.32	4.32					
108 *	3.94	4.82	4.55	4.27	4.71	4.49	5.05	4.66	4.60	4.38	4.32
111 *	4.05	4.44	4.38	5.32	4.49	4.32	4.38				
112 *	3.99	4.99	5.05	4.71	4.71	4.49	4.55				
164 *	4.10	4.99	5.10	5.05	5.77	4.77		6.27	5.49	6.04	5.16
165 *	3.82	5.38	4.32	5.32	5.38						
MW *	4.044	4.831	4.651	4.740	4.897	4.981	4.660	5.465	5.045	5.210	4.740
STD *	0.302	0.274	0.384	0.434	0.511	0.930	0.284	0.805	0.445	0.830	0.420

Tab. 10: Cholesterin (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	1.60	1.39	1.42	1.60		1.86					
11 *	1.83	1.42	1.65	1.52		1.60					
106 *	2.02	2.04	2.71	2.20	2.51	2.30					
108 *	2.20	1.81	1.94	1.96	1.81	2.02	2.27	1.96	2.25	1.94	1.81
111 *	2.53	2.12	2.43	2.04	2.17	1.89	1.83				
112 *	2.46	1.86	2.09	1.83	1.91	1.78	2.02				
164 *	1.70	1.99	2.27	2.17	2.02	2.22		2.02	1.99	1.86	1.55
165 *	2.09	2.33	2.38	2.30	2.35						
MW *	2.054	1.870	2.111	1.953	2.128	1.953	2.040	1.990	2.120	1.900	1.680
STD *	0.316	0.307	0.400	0.265	0.244	0.228	0.180	0.030	0.130	0.040	0.130

Tab. 11: Harnsäure ($\mu\text{mol/l}$) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	40.4	20.8	29.1	18.4		17.2					
11 *	35.7	20.8	20.8	13.0		24.3					
106 *	36.2	22.6	26.1	14.8	36.2	20.8					
108 *	48.7	28.5	25.5	15.4	32.7	22.6	24.9	47.6	29.1	15.4	22.6
111 *	30.9	26.1	26.7	24.3	20.8	13.0	19.0				
112 *	19.6	26.7	16.6	14.8	11.9	10.7	11.9				
164 *	24.3	27.3	24.3	26.7	38.0	11.3		21.4	35.1	22.0	15.4
165 *	29.7	21.4	16.6	22.0	19.0						
MW *	33.19	24.28	23.21	18.68	21.42	17.57	18.60	34.50	32.10	18.70	19.00
STD *	8.58	2.99	4.40	4.75	8.92	5.26	5.31	13.10	3.00	3.30	3.60

Tab. 12: Harnstoff-N (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	20.0	17.2	13.4	11.1		18.5					
11 *	24.9	23.0	13.4	16.7		39.3					
106 *	21.4	28.3	29.7	28.7	37.3	31.7					
108 *	21.9	24.9	19.7	19.7	22.4	22.4	16.4	25.5	41.1	30.7	30.0
111 *	26.5	36.0	22.7	29.7	23.5	20.2	17.2				
112 *	29.2	34.6	17.7	30.8	23.5	20.9	19.4				
164 *	25.0	24.0	20.2	34.6	26.0	23.5		22.2	26.2	28.5	28.8
165 *	24.0	22.4	19.5	23.7	40.0						
MW *	24.11	26.30	19.54	24.38	26.86	22.95	17.67	23.85	33.65	29.60	29.40
STD *	2.79	5.95	4.90	7.50	7.25	6.82	1.27	1.65	7.45	1.10	0.60

Tab. 13: Creatinin ($\mu\text{mol/l}$) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	92.8	77.8	72.5	72.5		70.7					
11 *	85.7	80.4	81.3	77.8		78.7					
106 *	101.6	79.6	108.7	84.9	102.5	75.1					
108 *	105.1	78.7	84.9	91.1	108.7	83.1	96.4	91.9	102.5	94.6	106.9
111 *	88.4	82.2	81.3	88.4	84.9	84.9	92.8				
112 *	68.1	78.7	77.8	78.7	82.2	78.7	69.0				
164 *	99.0	93.7	85.7	85.7	141.4	69.0		82.2	79.6	104.3	93.7
165 *	79.6	71.6	75.1	95.5	58.3						
MW *	90.04	80.33	83.42	84.31	86.01	79.82	86.04	87.07	91.03	99.44	100.30
STD *	11.52	5.82	10.46	7.10	20.37	9.07	12.17	4.86	11.47	4.86	6.60

Tab. 14: Chlorid (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	102.8	95.5	102.8	101.2		100.2					
11 *	102.1	91.2	101.0	101.7		104.6					
106 *	99.9	101.5	108.6	109.3	106.7	102.0					
108 *	100.2	100.2	103.5	105.0	103.5	102.0	99.3	98.3	102.2	98.1	100.6
111 *	99.6	99.7	100.5	102.5	103.4	102.8	97.4				
112 *	100.0	101.1	99.7	100.5	99.9	102.3	97.8				
164 *	100.1	104.0	101.5	107.0	104.7	103.3		103.6	98.7	100.5	107.3
165 *	102.6	104.4	102.9	103.9	104.5						
MW	*100.90	99.70	102.56	103.89	103.78	102.46	98.17	100.95	100.45	99.30	103.95
STD	* 1.24	4.12	2.59	2.86	2.05	1.25	0.82	2.65	1.75	1.20	3.35

Tab. 15: Kalium (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	4.17	4.29	3.98	3.94		3.54					
11 *	4.62	4.04	4.20	4.19		3.92					
106 *	4.77	4.37	4.24	4.49	4.05	4.11					
108 *	3.46	4.65	5.27	4.49	4.12	3.99	4.19	4.12	4.30	3.85	4.57
111 *	4.80	4.67	4.38	4.63	3.92	4.46	3.97				
112 *	4.73	4.54	4.27	4.25	3.83	3.78	3.94				
164 *	5.14	4.10	4.51	4.34	4.08	3.62		4.06	3.83	4.08	4.26
165 *	4.99	4.63	4.30	4.78	3.87						
MW	* 4.584	4.411	4.394	4.389	3.978	3.917	4.033	4.090	4.065	3.965	4.415
STD	* 0.502	0.234	0.360	0.249	0.110	0.289	0.111	0.030	0.235	0.115	0.155

Tab. 16: Natrium (mmol/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	144.0	143.6	141.5	142.2		140.6					
11 *	142.3	145.6	139.2	140.6		146.6					
106 *	140.5	141.2	153.8	147.8	148.6	141.1					
108 *	141.6	140.8	144.6	143.3	144.1	142.0	139.7	140.2	143.0	142.3	144.1
111 *	140.4	143.3	141.1	141.7	144.4	142.9	143.2				
112 *	140.3	141.7	140.4	141.8	141.3	142.4	140.8				
164 *	145.3	143.5	144.3	149.9	144.8	142.6		142.3	141.3	141.8	146.3
165 *	146.8	147.0	142.9	146.0	149.1						
MW	*142.65	143.34	143.48	144.16	145.38	142.60	141.23	141.25	142.15	142.05	145.20
STD	* 2.30	2.01	4.27	3.13	2.70	1.80	1.46	1.05	0.85	0.25	1.10

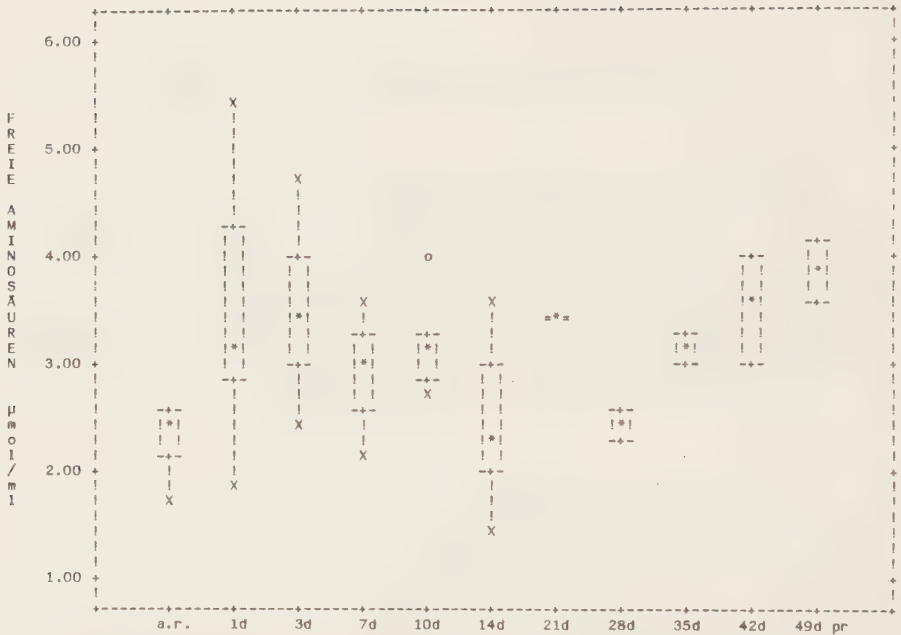


Abb. 21: Aminosäure-Konzentrationen im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Tab. 17: Saure Phosphatase (U/l) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r.	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	7.6	13.4	11.3	10.5		12.8					
11 *	12.8	16.4	14.6	12.9		15.5					
106 *	14.6	10.0	8.7	7.4	9.9	10.0					
108 *	17.0	18.2	14.4	11.6	10.8	14.4	14.9	11.9	11.0	10.2	8.2
111 *	11.6	16.6	9.7	9.3	9.5	12.5	17.1				
112 *	14.2	15.4	12.2	9.8	9.5	9.6	10.0				
164 *	20.4	11.5	8.9	6.0	13.6	15.6		12.2	17.9	14.7	13.5
165 *	19.1	17.5	11.7	5.1	11.8						
MW *	14.66	14.88	11.44	9.08	10.85	12.91	14.00	12.05	14.45	12.45	10.85
STD *	3.89	2.76	2.13	2.54	1.47	2.26	2.97	0.15	3.45	2.25	2.65

Tab. 18: Gesamt-Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) im Serum nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Nr. *	a.r.	1	3	7	10	14	21	28	35	42	49dpr
7 *	4.27	0.51	3.59	4.95		5.47					
11 *	4.10	1.36	3.59	3.59		7.69					
106 *	3.59	4.95	4.10	2.73	4.10	4.44					
108 *	5.81	4.95	3.93	2.90	3.42	4.44	4.10	4.10	3.42	3.59	4.10
111 *	4.10	3.59	3.59	5.98	3.59	4.10	5.47				
112 *	4.10	4.10	3.59	4.44	3.42	4.95	5.64				
164 *	3.59	4.78	4.44	4.95	4.10	7.18		5.30	4.10	3.93	3.59
165 *	4.27	3.93	3.93	4.10	5.13						
MW *	4.229	3.521	3.845	4.205	3.960	5.467	5.070	4.700	3.760	3.760	3.845
STD *	0.649	1.578	0.294	1.036	0.596	1.316	0.689	0.600	0.340	0.170	0.255

Die Schwankungen der Natriumkonzentration im Serum nach Strahlenexposition unterscheiden sich nicht von den Normalwerten unbestrahlter Tiere (Tab. 16).

Die saure Phosphatase zeigt im Zuge der Untersuchungen keine Auffälligkeiten. Analoges gilt für das Bilirubin (Tab. 17 und 18).

Die Cholinesterase wurde gerätebedingt mitbestimmt, obwohl meßbare Aktivitäten im Serum der Trolls^R nicht vorkommen.

4.2.2. Aminosäuren

Ziel der Untersuchung der Aminosäurekonzentrationen im Serum war es, das Ausmaß einer strahlenbedingten Proteolyse festzustellen.

Die zeitliche Veränderung der Aminosäurekonzentration im Serum ist in Abbildung 21 dargestellt. Ab dem 1. Tag nach Bestrahlung kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Aminosäurekonzentration ($p = 0.055$ für den 1. Tag p.r., 0.016 für den 3. Tag p.r.), die den Bereich der Ausgangswerte zwischen dem 10. und 14. Tag wieder erreicht, um im weiteren Verlauf erneut anzusteigen.

4.3. Klinische Untersuchungsergebnisse

Das klinische Verhalten der Schweine wurde laufend beobachtet, dazu gehörten fast tägliche Kontrolle der Herztätigkeit (Auskultation), Wiegen und rektale Temperaturmessung. Futteraufnahme und Kotbeschaffenheit wurden registriert. Die Belastungen der Tiere durch Bestrahlung und Blutabnahmen, sowie das weitere physische und auch psychische Verhalten wurden dokumentiert.

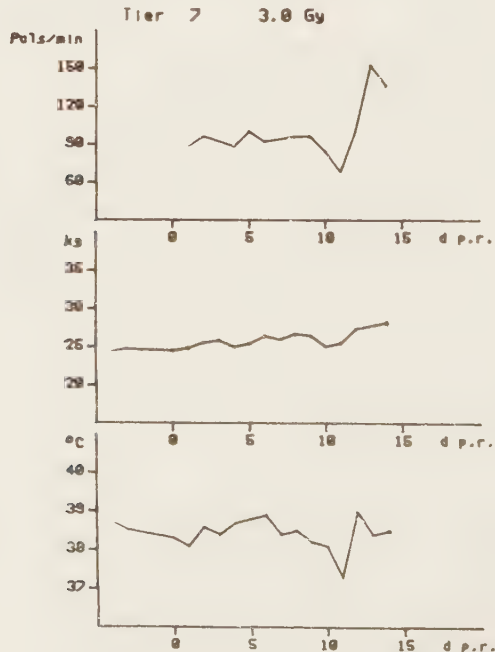
Es wurde von jedem Schwein eine Kurzdarstellung des Krankheitsverlaufes aufgezeichnet mit

- Puls-
- Gewichts- und
- Temperaturkurven.

Schwein Nr.: 7

Am 2. Tag nach Bestrahlung ist das Schwein etwas müde, erholt sich jedoch in den darauffolgenden Tagen wieder. Am 10. Tag erstes Auftreten von Petechien im Inguinalbereich. Am 11. Tag auch zusätzlich hinter dem Ohr petechiale Blutungen. Am 12. Tag nach Bestrahlung ist der Kot makroskopisch blutig. Die Herzfrequenz steigt am 13. Tag stark an und erreicht Werte von 152 Schlägen/min. Am 14. Tag ist das Schwein dadurch ziemlich erschöpft, die Konjunktiven sind anämisch und zeigen vereinzelt petechiale Blutungen, der Kot ist deutlich blutig und auch am Maul findet sich frisches Blut. Die Herzfrequenz beträgt 136 Schläge/min. Am 15. Tag nach Bestrahlung wird das Tier tot in seinem Käfig aufgefunden.

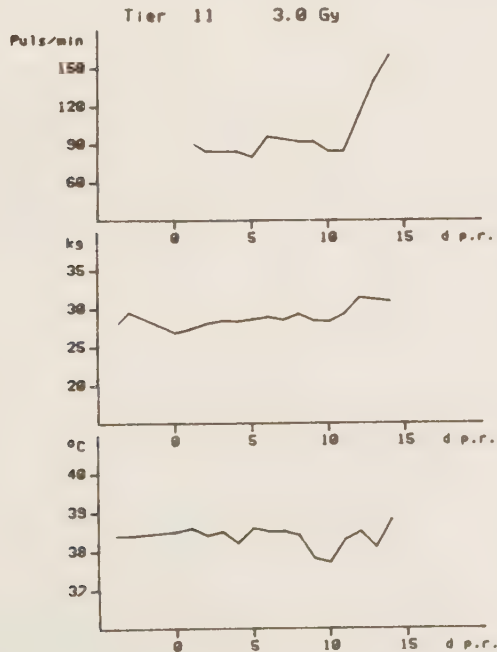
Abb. 22: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 7 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Schwein Nr.: 11

In den ersten Tagen nach Bestrahlung treten bei diesem Tier keine Besonderheiten auf. Am 7. Tag nach Bestrahlung wird durch die Punktion der Vena jugularis ein circa tennisballgroßes Hämatom verursacht. Erstes Auftreten von Petechien am 10. Tag, inguinal. Am 12. Tag dann auch an Hals, Anus und im Nackenbereich, am 13. Tag dann über den gesamten Tierkörper verteilt massivstes Auftreten von petechialen Blutungen. Am 14. Tag nach Bestrahlung wirkt das Tier äußerst müde, hat eine Herzfrequenz von 160 Schlägen/min, schwankt, frißt nicht mehr, der Kot ist hart und blutig. Blutaustritt aus den Skleragefäßen. Am 15. Tag nach Bestrahlung wird das Tier tot in seinem Käfig aufgefunden.

Abb. 23: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 11 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Schwein Nr.: 106

Am 2. bis 5. Tag nach Bestrahlung erscheint das Tier etwas müde, nimmt jedoch Anteil an der Umgebung. Am 4. Tag hat es das ihm zugeteilte Futter nicht aufgefressen. Vom 6. bis 13. Tag nach Bestrahlung verhält sich das Tier normal, es ist aufmerksam und zeigt keine Anzeichen irgendeiner Störung des Wohlbefindens. Am 14. Tag treten erstmals Petechien auf, und zwar an der Lippeninnenseite und in der Konjunktiva. Die Schleimhäute sind anämisch. Im Maul ist geronnenes Blut in geringer Menge zu finden, die Herzfrequenz beträgt 100 Schläge/min. Am 15. Tag blutet das Miniaturschwein zusätzlich leicht aus dem Maul und erscheint etwas geschwächt. Die Herzfrequenz ist auf 144 Schläge/min angestiegen. Am 16. Tag p.r. steht das Tier nur noch ungern auf, es wirkt leicht apathisch. Es sind nun auch petechiale Blutungen in der Haut im Abdominalbereich zu sehen. Die Herzfrequenz ist auf 176 Schläge/min erhöht. Am 17. Tag nimmt das Schwein kaum noch Notiz von seiner Umgebung, die Schleimhäute sind stark anämisch, Blutaustritt aus den Skleragefäßen. Die Herzfrequenz beträgt 180 Schläge/min, die Herztöne sind kaum noch abgesetzt. Es besteht ein rauher, trockener Husten. Das Futter wurde nicht aufgefressen, einmaliger Vomitus, Kot makroskopisch blutig. Präfinal (17. Tag p.r.): starke Apathie, Tier steht nicht mehr auf, uriniert im Liegen. Die Herzfrequenz beträgt 80 Schläge/min, der 2. Herzton ist nicht mehr hörbar. Die Atmung ist schnappend. Die Herztätigkeit sistiert 2 bis 3 Minuten nach Stillstand der Atmung. Eine kurz vor dem Tod angelegte Blutkultur ergab: *Streptokokkus viridans*.

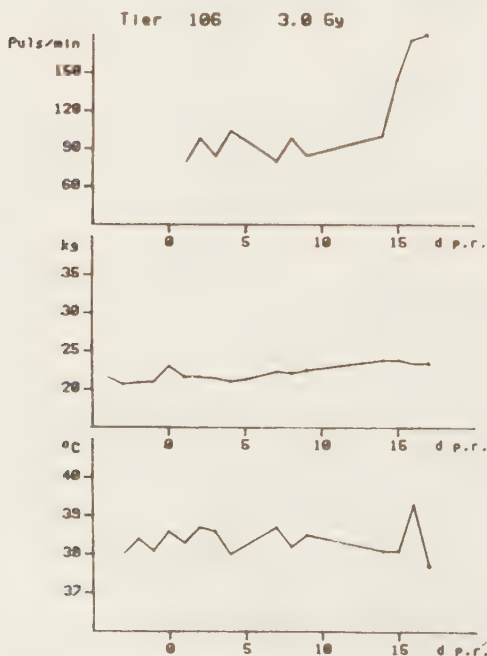


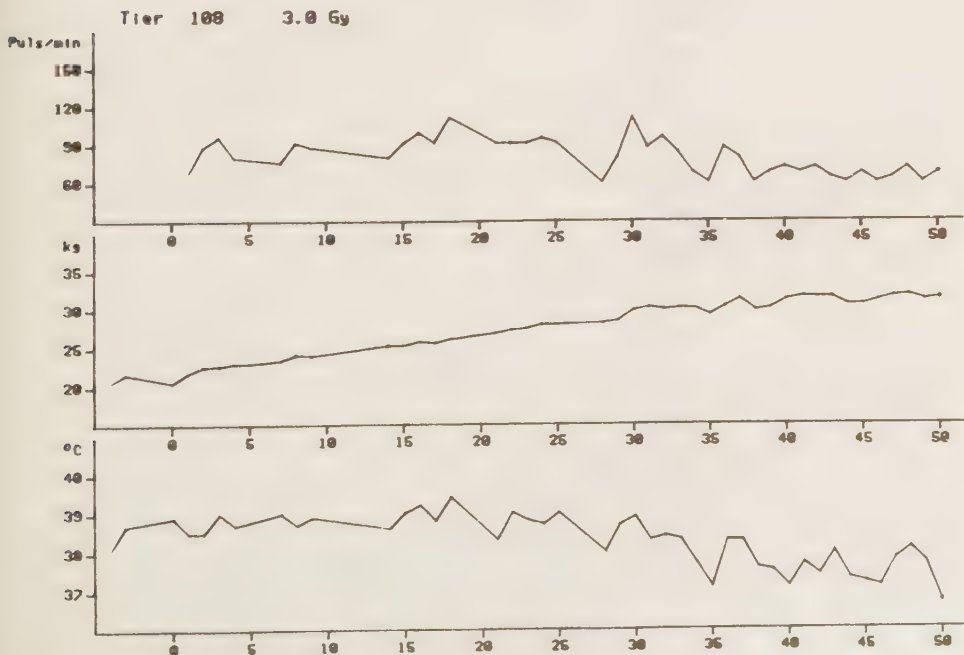
Abb. 24:

Pulsfrequenz-, Ge-
wichts- und Tempera-
turveränderungen von
Tier 106 nach Be-
strahlung mit 3.0 Gy

Schwein Nr.: 108

Am 2. und 3. Tag nach der Bestrahlung wirkt das Tier leicht müde, es liegt oft und steht nicht gerne auf. Bis zum 14. Tag bleibt das Befinden des Tieres dann ungestört, das Verhalten ist normal, nun treten jedoch petechiale Blutungen in der Maulschleimhaut auf. Solche sind am 15. Tag auch in den Konjunktiven zu sehen, verschwinden aber am 17. Tag nach Bestrahlung wieder. Am 16. Tag kommen zusätzlich noch einige Blutungen in die Bauchhaut dazu, die ab dem 18. Tag zurückgehen. Ab dem 21. Tag nach Bestrahlung sind keine Spuren von Blutungen mehr zu diagnostizieren. Während dieser Zeit ist das Tier lebhaft und aufmerksam, frißt immer gut und läßt keine Anzeichen eines gestörten Wohlbefindens erkennen. Nach Ende der Beobachtungsdauer wurde das Schwein getötet.

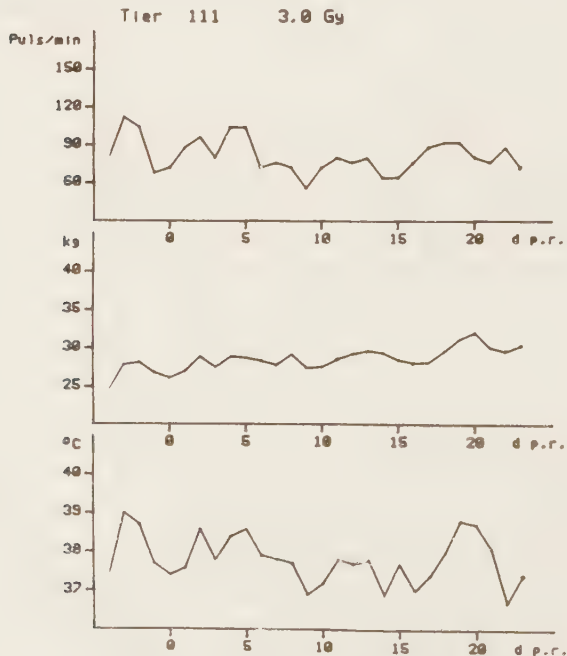
Abb. 25: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 108 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Schwein Nr.: 111

Am 2. Tag nach Bestrahlung ist das Tier etwas müde, erholt sich jedoch wieder rasch. Die Futteraufnahme ist am 5. und 6. Tag nur unvollständig. Vom 7. bis 15. Tag erscheinen die Konjunktiven blaß, vom 11. bis 14. Tag ist der Kot makroskopisch blutig, am 11. Tag nach Bestrahlung hat das Schwein blutigen Schaum vor dem Maul. Ab dem 16. Tag sind keine Anzeichen einer Störung des Allgemeinbefindens mehr festzustellen. Das Tier wird am 23. Tag nach Bestrahlung am Ende einer verkürzten Beobachtungsdauer getötet. Petechiale Blutungen konnten bei diesem Schwein zu keinem Zeitpunkt diagnostiziert werden.

Abb. 26: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 111 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Schwein Nr.: 112

Die Futteraufnahme ist während der gesamten Beobachtungsdauer gut. Am 9. Tag nach Bestrahlung schlägt das Herz langsam, pochend. Am 11. und 12. Tag ist der Kot von harter Konsistenz, die Konjunktiven wirken blaß. An der Rüsselscheibe und an der Lippeninnenfläche sind einige wenige, petechiale Blutungen zu erkennen, die im Laufe der Tage zahlreicher und deutlicher werden und am 16. Tag wieder verschwunden sind, genauso wie petechiale Blutungen in die Konjunktiven, die am 12. Tag erstmals auftreten. An diesem Tag ist das Tier zusätzlich etwas apathisch, das Verhalten bessert sich ab dem 13. Tag jedoch zusehends. Am 14. Tag nach Bestrahlung treten Petechien auch in der Inguinalgegend auf, die bis zum 18. Tag bestehen bleiben. Der Kot ist fest und leicht blutig. Am 18. Tag nach Bestrahlung keine Petechien mehr, am rechten Auge besteht noch eine subkonjunktivale Blutung, die jedoch rasch resorbiert wird. Ab dem 19. Tag keine Anzeichen für eine Störung des Allgemeinbefindens mehr. Das Tier wird am 23. Tag nach Bestrahlung am Ende einer verkürzten Beobachtungsdauer getötet.

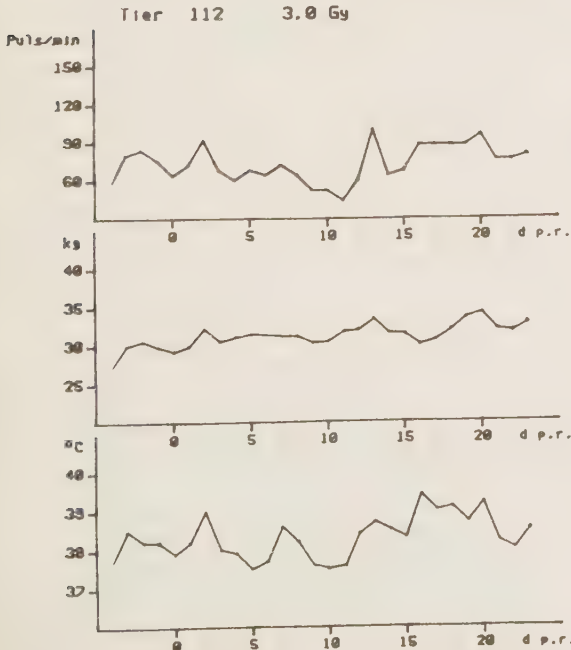


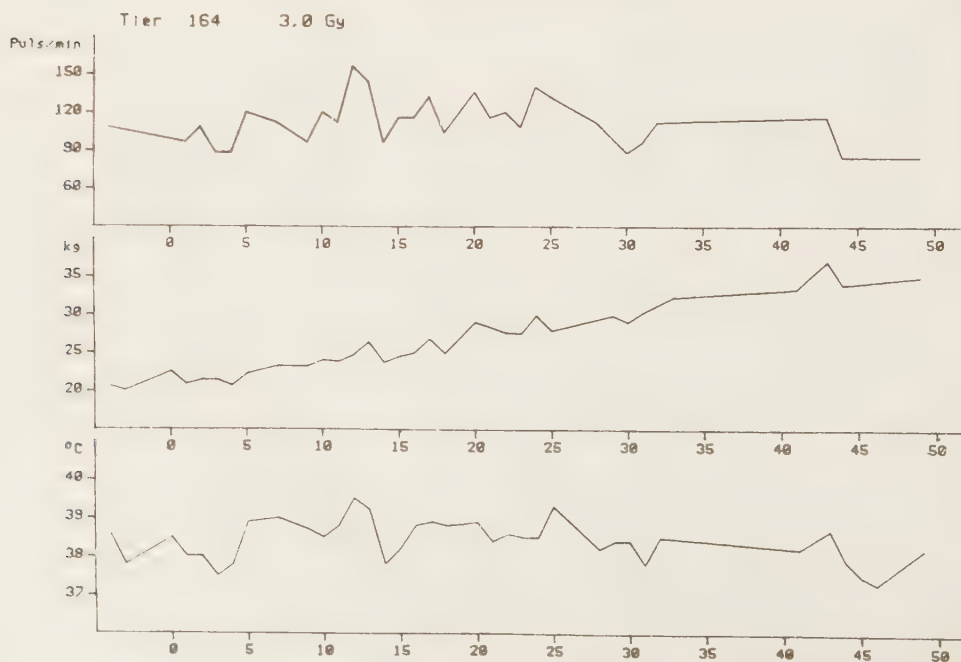
Abb. 27:

Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 112 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Schwein Nr.: 164

Dieses Schwein hat vor und nach Bestrahlung seine Futterration fast nie aufgefressen, verzeichnet aber dennoch ab dem 4. Tag p.r. eine konstante Gewichtszunahme. Die Schleimhäute sind ab dem 7. Tag leicht anämisch und werden bis zum 12. Tag zusehends blasser, bis sie von fast porzellanweißer Farbe sind. Zu diesem Zeitpunkt treten auch die ersten petechialen Blutungen auf, nämlich im Maul auf der Gingiva. Das Herz schlägt schnell (156 Schläge/min) und die Körpertemperatur beträgt 39.5°C. Am 13. Tag ist das Schwein müde, am Abdomen sind Blutungen zu diagnostizieren. Die Herzfrequenz ist immer noch stark erhöht, die Körpertemperatur beträgt 39.3°C. Am 14. Tag p.r. liegen Herzfrequenz und Körpertemperatur wieder im Normbereich. Der Kot ist weich und makroskopisch blutig, die Auskultation der Lunge ergibt ein deutliches Giemen, das am darauffolgenden 15. Tag in ein trockenes Rasseln übergeht. Der Kot ist weiterhin blutig und in den Konjunktiven treten Petechien auf. Am 16. Tag ist immer noch das trockene Rasseln bei der Auskultation zu vernehmen, die Atmung selbst geht stoßweise und die Nasenlöcher sind schleimverkrustet. Der Kot ist blutig. Die Körpertemperatur bewegt sich während dieser Tage immer im Normbereich, jedoch an dessen oberer Grenze. Ab dem 17. Tag tritt zusehends bei allen Symptomen eine Verbesserung ein, bis zur Tötung sind keine Besonderheiten mehr festzustellen gewesen. Eine am 7., 10., 14., 21. und 28. Tag durchgeführte bakteriologische Blutuntersuchung ergab nur einen positiven Befund: *Streptokokkus viridans* am 10. Tag.

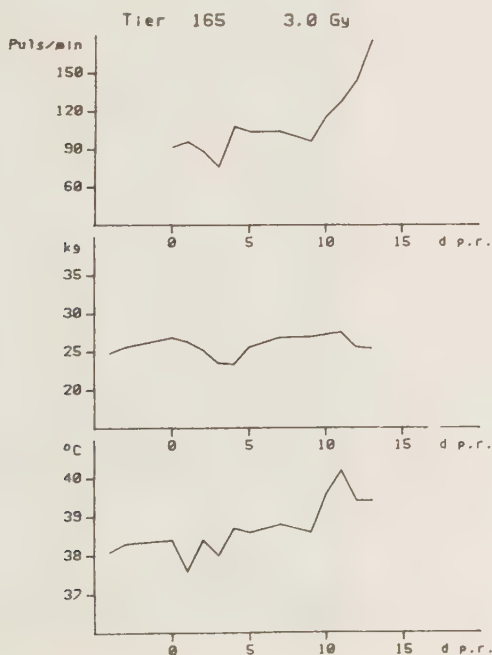
Abb. 28: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 164 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Schwein Nr.: 165

Die Futteraufnahme ist nach Bestrahlung im Allgemeinen mäßig bis schlecht. Am 7. Tag erscheinen die Konjunktiven anämisch. Am 10. Tag erhöhte Körpertemperatur (39.6°C). Am 11. Tag Konjunktiven fast weiß mit Petechien, petechiale Blutungen auch am Bauch; Körpertemperatur 40.2°C. Hühnereigroße Umfangsvermehrung links im Hals-Kiefer-Winkel. Herzfrequenz 128 Schläge/min. Am 12. Tag Herzfrequenz auf 144 Schläge/min angestiegen, Temperatur 39.4°C; Kot hart und blutig. Am 13. Tag macht das Tier einen müden, geschwächten Eindruck, der Kot ist sehr hart und stark blutig. Petechien in großer Anzahl am Bauch und hinter den Ohren, Temperatur wie am Vortag, Herzfrequenz 176 Schläge/min. Die Nasenlöcher sind blutverkrustet. Am 14. Tag liegt das Schwein tot in seinem Käfig. Am 7. und 10. Tag angelegte Blutkulturen waren beidesmal negativ.

Abb. 29: Pulsfrequenz-, Gewichts- und Temperaturveränderungen von Tier 165 nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



4.4. Pathologisch-anatomische und -histologische

Ergebnisse

Es werden, der besseren Übersicht halber, die Befundbeschreibungen jeweils mehrerer Tiere zusammengefaßt dargestellt. Dabei soll unterschieden werden zwischen jenen Schweinen, die akut am Strahlensyndrom verstarben und jenen, die die Strahlenkrankheit überlebten und am Ende der Beobachtungszeit abgetötet wurden und damit ein Zustandsbild weitgehender Abheilung der Strahlenschädigung darboten.

Am Anfang seien nochmals alle untersuchten Tiere auf Tab. 19 aufgelistet, unter Nennung der Bestrahlungsdosis, der Dosisleistung und der Letalität, des Gewichtes am Bestrahlungstag und des Gewichtes kurz vor dem Tode als Folge der Strahlenkrankheit oder der Abtötung zum Abschluß der Beobachtungszeit.

Bei den Sektionen der Schweine 7, 11, 106 und 165, die jeweils mit 3 Gy bestrahlt wurden und innerhalb von 14 bis 17 Tagen der Strahlenkrankheit erlagen, ergab sich makroskopisch folgendes Bild: Schon bei äußerer Betrachtung zeigte sich das Symptom einer hochgradigen Blutgerinnungsstörung durch zahlreiche Petechien, besonders an der Bauchhaut (Abb. 30). Nach Öffnung der Tiere beeindruckten Blutansammlungen in den Serohöhlen, subpleurale, subepicardiale und zum Teil subendocardiale Blutungen (Abb. 31 und 32), Blutungen im Kehldeckel, subseröse und submuköse Blutungen im gesamten Gastrointestinaltrakt (Abb. 33) sowie in der Blasenwand. Weiterhin fielen starke Blutungen in die Zwerchfell-, Kau- und Halsmuskulatur auf. Die Nieren waren anämisch mit streifenförmigen Blutungen in Mark und Rinde (Abb. 34), die Milzen stark atrophisch. Die Organ- und Körperlymphknoten waren blutig infarziert.

Die histologischen Untersuchungen der Lungen zeigten ein teils intraalveoläres, teils interstitielles hämorrhagisches Ödem (Abb. 35), Blut in den Bronchiolen und den Verlust lymphatischen Gewebes.

Tab. 19: Strahlendosis und Dosisleistung, Gewichte am Bestrahlungstag ($\downarrow$) und kurz vor dem Tode ($\uparrow$), sowie Todestag der untersuchten Schweine

Schwein Nr.	Dosis Gy Mittel- linie	Dosisleistung Gy/min Freiluft	Überlebens- zeit Tage	Gewicht kg am $\downarrow$ Tag	Gewicht kg am $\uparrow$ Tag
7	3.0	0.173	15	24.4	28.2
11	3.0	0.173	15	26.8	30.9
106	3.0	0.185	17	23.0	23.4
108	3.0	0.185	57*	20.5	33.2
111	3.0	0.183	23*	26.0	30.3
112	3.0	0.183	23*	29.2	32.8
164	3.0	0.178	49*	22.5	34.9
165	3.0	0.178	14	26.8	25.3

* Tiere nach Beendigung des Versuchs getötet



Abb. 30:

Petechiale Blutungen auf der Haut nach Bestrahlung mit 3.0 Gy



Abb. 31: Lunge mit herdförmigem, blutigem Ödem (Schachbrett) und subpleuralen Blutungen nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

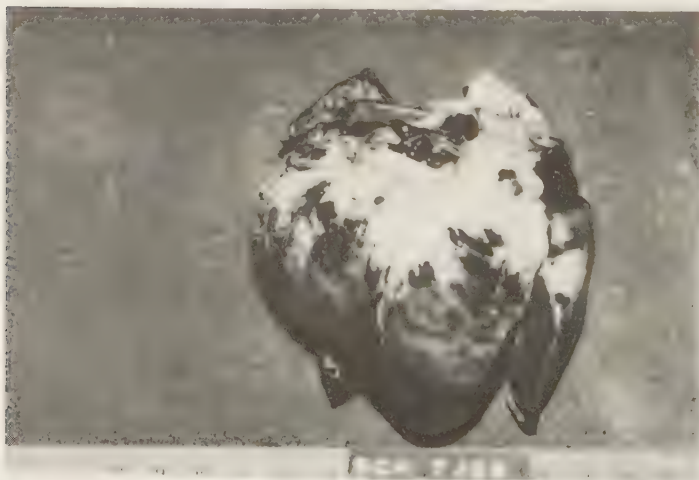


Abb. 32: Herz mit starken subepikardialen Blutungen nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

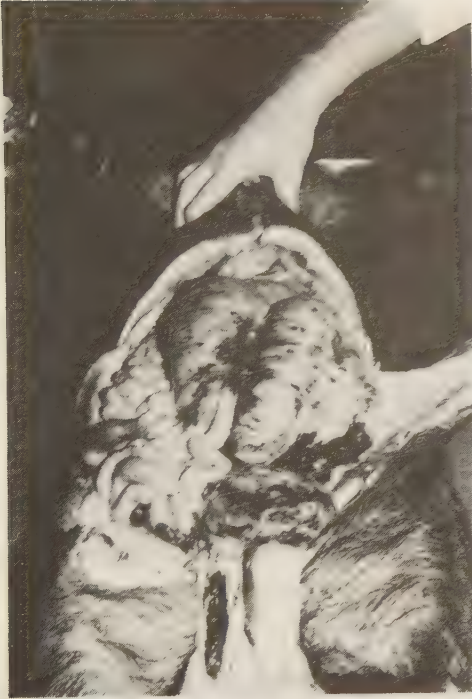


Abb. 33:
Blutungen in der
Bauchhöhle nach Be-
strahlung mit 3.0 Gy

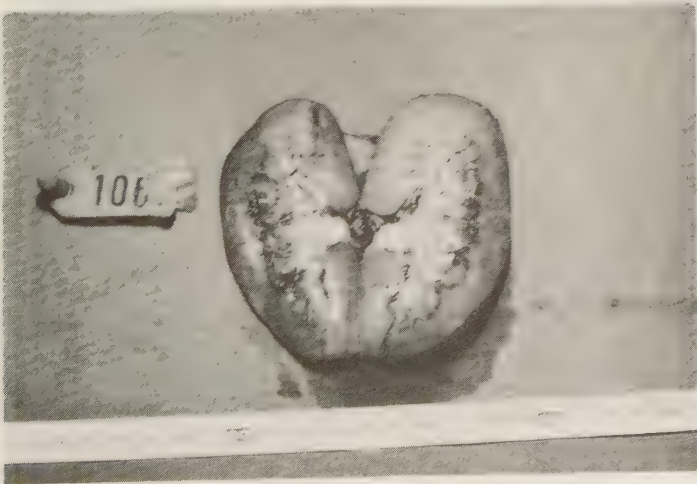


Abb. 34: Niere nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

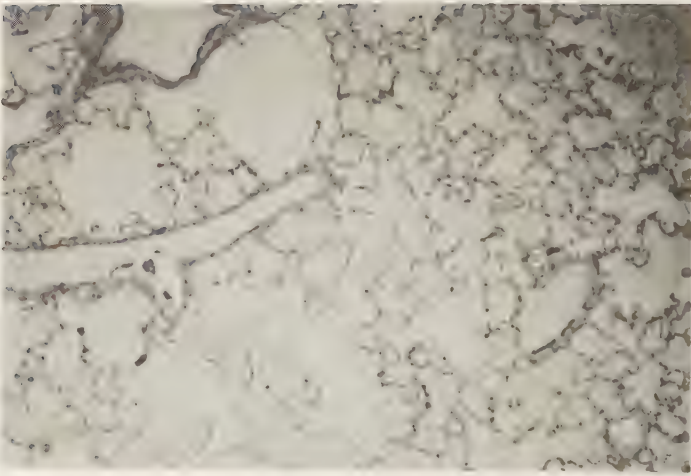


Abb. 35: Lungenödem nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

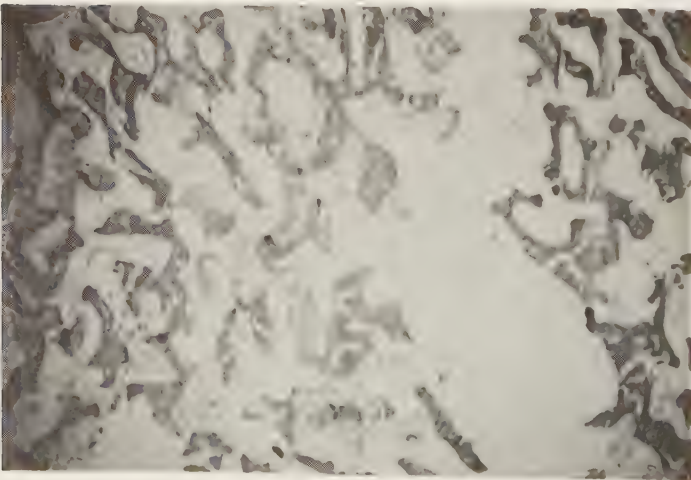


Abb. 36: Knochenmarksaplasie nach Bestrahlung mit 3.0 Gy

Am Oesophagus fanden sich ausgeprägte Parakeratosen des Epithels, Verminderungen der Mitosen und auch atypische Mitosekonfigurationen. Im Magen waren Zottenspitzennekrosen und ein praktisch vollständiges Sistieren der Mitosen erkennbar, im Duodenum ebenfalls oberflächliche Zottennekrosen mit Fibrinexsudation, Dissoziationen der Zellelemente im Kryptenbereich sowie eine Ausweitung der Drüsenläppchen der Brunnerschen Drüsen. Im Jejunum waren eine weitgehende Zottenatrophie sowie Destruktion der Krypten nachzuweisen. Im Ileum dominierte ein weitgehender Zottenverlust neben Erhaltung oder sogar Hyperplasie der Lymphfollikel. Auch im Dickdarm waren oberflächliche Nekrosen der Schleimhaut, Sistieren der Mitosen und Verluste an Becherzellen zu erkennen.

Die Leber zeigte geringere Veränderungen, wie herdförmige Blutstauungen bei erhaltenem Läppchenaufbau, teilweise Aktivierungen des Retikulohistiozytären Systems und Zeichen einer geringgradigen Schockleber, jedoch niemals eine Cholestase oder entzündliche Infiltrate.

Die Nieren boten in einigen Fällen das klassische Bild der Schockniere: Kapselräume der Glomerula weit und mit eiweißreichem Exsudat angefüllt, ödematös verbreitertes Interstitium, Lichtungen der abführenden Harnkanälchen ausgeweitet und Abflachung des Epithels. Außerdem zeigten sich herdförmige Blutungen im Parenchym, nicht jedoch entzündliche Reaktionen. Das Herz zeigte außer den subepi- und -endocardialen Blutungen keine schwereren Symptome.

In der Milz waren eine Reduktion des lymphatischen Gewebes, ausgehend von einem weitgehenden Verlust der Lymphfollikel bis hin zur totalen Atrophie der weißen Pulpa, bei Proliferation der Sinusendothelien und Retikulumzellen festzustellen. Die Lymphknoten ließen ein Ödem, ausgedehnte Blutungen ins Parenchym und Reduzierung des lymphatischen Gewebes erkennen. Das Knochenmark zeigte einen weitgehenden Schwund des hämatopoetischen Gewebes und dessen Ersatz durch Fettgewebe, also ein typisches "leeres Knochenmark" (Abb. 36).

Aufschlußreich ist im Vergleich zu den Veränderungen der verstorbenen Schweine der Befund bei den beiden Tieren Nr. 111

und 112, die die Strahlenkrankheit überstanden, sich eindeutig auf dem Wege der Besserung befanden, jedoch schon am 23. Tage nach Bestrahlung getötet wurden. Die Sektion zeigte hier einen sehr deutlichen Rückgang der Blutungen, allerdings fanden sich noch immer makroskopisch nachweisbar petechiale Blutungen in Haut und Schleimhäuten, sowie in der Submukosa innerer Organe. Es bestand eine deutliche Anämie. Histologisch waren in den Lungen herdförmige Ödeme, perivaskuläre Blutungen und Abflachungen des Bronchialepithels nachzuweisen. Die Leber zeigte vermehrte Blutfülle und nur geringe Läppchendissoziationen. Im Oesophagus und Magen waren die Schleimhäute gut erhalten, allerdings ohne Nachweis einer wesentlichen mitotischen Aktivität. Im Dünndarm waren noch immer stummelig erniedrigte Zotten mit Spitzenerosionen bis -nekrosen nachweisbar. Die Milzen zeigten noch immer Reduktionen der weißen Pulpa und ausgedehnte herdförmige Blutungen. Auch in den Nieren fanden sich streifenförmige Blutungen im Mark-Rinden-Grenzbereich. Im Knochenmark waren jedoch schon Anzeichen einer Regeneration zu erkennen. Dabei überwog eine unreif-zellige Erythropoese, während die Leukopoese noch vermindert war. Das Parenchym war dichtzellig geworden, der Fettgewebsanteil niedrig.

Überlebten die Schweine die Strahlenkrankheit, wie Tier Nr. 108 und 164, so boten sie das Bild der weitgehend ausgeheilten Strahlenschädigung. Die Tiere wurden ca. 50 Tage nach Bestrahlung getötet. Bei den Sektionen fanden sich lediglich leichte Milzschwellungen. Histologisch zeigten die Lungen geringfügige Veränderungen im Sinne herdförmiger Dystelektasen und unregelmäßiger Blutverteilung. Am Herzen keine Befunde, ebenso in der Leber. Auffällig waren immer noch verplumpte Zotten im Dünndarm. Ebenfalls im Darm Zellinfiltrate, vor allem mit eosinophilen Granulozyten. Die Milzen zeigten Hyperämien der roten Pulpa, keine Atrophien der weißen Pulpa und angedeutete Faservermehrung. Im Knochenmark war die Zellzusammensetzung kaum verändert, nur bei Tier Nr. 108 war das Fettgewebe in einigen Bereichen vermehrt.

5. Diskussion

5.1. Strahlenempfindlichkeit

Natürlich sind für die Festlegung einer $DL_{50/30}$ wesentlich höhere Tierzahlen erforderlich, als die 8 im Laboratorium für experimentelle Radiologie mit 3.0 Gy Mittelliniendosis bestrahlten Troll^R-Schweine. Dennoch sollte man davon ausgehen, daß unter den hier angewandten Bestrahlungsbedingungen - ⁶⁰Co-Strahlenquelle, Dosisleistung 0.185 Gy/min - die mittellatale Dosis etwa im Bereich von 3.0 Gy liegt: Von den 8 bestrahlten Tieren überlebten 4. Die von BROWN et al. (1972) gefundenen Dosiswerte von 435 rd bei 10 rd/min und 360 rd Freiluftdosis bei 50 rd/min Dosisleistung für die $DL_{50/30}$ bei Duroc-Schweinen stehen im Einklang mit unseren Angaben, legt man eine durchschnittliche Gewebe-Luft-Relation von 0.75 zugrunde. TULLIS et al. (1954) geben die $DL_{50/30}$ mit 230 R Freiluftdosis an. Ihre Untersuchungen erfolgten an 90 Hausschweinen (Landrasse-Kreuzungen, Gewicht um 30 kg), die in verschiedenen Nullpunktabständen der Neutronen/Gamma-Strahlung einer Atombombenexplosion ausgesetzt wurden. Einen deutlich höheren Wert (486 R Freiluftdosis) für eine mittellatale Dosis fanden WOODWARD et al. (1961) für Hampshire-Landrasse-Schweine von durchschnittlich 38 kg Körpergewicht, die ebenfalls einer Atombombenexplosion ausgesetzt wurden. Die von WISE et al. (1970) für Hormel-Hanford-Schweine errechnete mittellatale Dosis bezogen auf die Körpermitte betrug 218 rd einer gepulsten Reaktorstrahlung. Der Gammastrahlen-Anteil betrug hier etwa 60 % bei einer Energie zwischen 1 und 2 MeV, der Rest waren Neutronenstrahlen, deren höhere biologische Wirksamkeit wohl für die niedrigere $DL_{50/30}$ verantwortlich gemacht werden muß. Interessant ist, daß von den Autoren an Phantommessungen eine Gewebe-Luft-Relation von im Mittel 0.73 gefunden wurde, was mit den von uns erzielten Ergebnissen gut übereinstimmt. Auch die Angaben von SCHÄFER et al. (1970) und MITTENDORF et al. (1971) für das Vietnamesische Hängebauchschwein lassen, unter

Berücksichtigung der unterschiedlichen Bestrahlungsbedingungen, den Schluß zu, daß sich das Troll^R-Schwein hinsichtlich der DL_{50/30} von anderen Schweinen nicht wesentlich unterscheidet. Auch in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit nach mittelletalor Ganzkörperbestrahlung liegt das Troll^R-Schwein mit 14 bis 17 Tagen im Bereich der von verschiedenen Autoren (RUST et al. 1954, WOODWARD et al. 1961, SCHÄFER et al. 1970, WISE et al. 1970, BROWN et al. 1972 und LEMAIRE et al. 1982) angegebenen Zeiten für andere Schweinerassen.

5.2. Klinische Symptome

Das klinische Bild der Strahlenkrankheit war bei allen mit 3.0 Gy bestrahlten Troll^R-Schweinen etwa gleich, bei den verstorbenen Tieren naturgemäß etwas schwerer ausgeprägt. Äußerlich sichtbar wurde Mitte der 2. Woche nach Bestrahlung das Auftreten von petechialen Blutungen bei den schwereren Krankheitsverläufen. Unterschiede ergaben sich hier zu den überlebenden Schweinen, bei denen die Petechien erst später, beziehungsweise in geringerem Ausmaß oder überhaupt nicht auftraten. Blutigen Kot hatten alle von uns bestrahlten Schweine. Es kam jedoch nicht oder nur selten zu Diarrhoen, wie sie von mehreren Autoren nach mittelletalor Bestrahlung für das Vietnamesische Miniaturschwein beschrieben wurden (SCHÄFER et al. 1970 und MITTENDORF et al. 1971).

MITTENDORF et al. (1971) hatten bei den von ihnen mit 300 bis 600 R mittlerer Oberflächendosis bestrahlten Vietnamesischen Hängebauchschweinen unter anderem auch regelmäßig eine totale Nahrungsverweigerung 1 bis 2 Tage ante mortem. Bei den im Laboratorium für experimentelle Radiologie verwendeten Troll^R-Schweinen war dies nicht immer der Fall. Ebenso waren nur vereinzelt Gleichgewichtsstörungen, schwankender Gang und gehemmte Bewegungskoordination zu finden. Weitgehende Übereinstimmung besteht jedoch in den übrigen beschriebenen Symptomen, wie Ruhedyspnoe, teilweisem Auftreten von pulmonalen Rasselgeräuschen, blutig tingiertem, schaumigem Speichel, Nasenblu-

ten, Schwäche und Erschöpfung. Unmittelbar nach der Bestrahlung fanden sich kaum Symptome, in einigen Fällen war eine gewisse Müdigkeit der Tiere um den 2. Tag nach Bestrahlung festzustellen. Trotz täglicher Temperaturkontrolle konnte bei den bestrahlten Tieren nur in einzelnen Fällen hohes Fieber gemessen werden. Bei mehreren Schweinen kam es jedoch im Laufe der 2. Woche nach Bestrahlung nur zu einer relativ geringen Temperaturerhöhung auf Werte zwischen 39.0 und 39.5°C, die jedoch nie längere Zeit bestehen blieb. EISELE (1974) fand bei den von ihm bestrahlten Duroc-Schweinen (966 R Freiluftdosis bei 10.5 R/h) regelmäßig Temperaturerhöhungen auf 40°C und mehr, jedoch nicht bei allen Tieren hochbleibend. Er führte bei seinen Schweinen in zweitägigem Abstand Untersuchungen auf eine Septikämie durch. Dabei war bei einem Schwein kein positiver Befund, bei einem am 10. und 14. Tag p.r. ein positiver Befund und bei den restlichen 4 Tieren nur jeweils ein positiver Befund zwischen dem 8. und 16. Tag nach der Bestrahlung zu erheben. Bei den von uns angelegten Blutkulturen sind ebenfalls nur unregelmäßig nach Bestrahlung positive Befunde gewonnen worden. Erbrechen unmittelbar nach Strahlenexposition und ausgeprägte Diarrhoen treten im Allgemeinen erst nach Strahlendosen über 10.0 Gy auf (VAIMAN et al. 1968). Nach BROWN et al. (1973) zeigen Schweine, die mit gleichen Dosen Gamma- oder Neutronenstrahlung belastet wurden, einen ähnlichen Verlauf der Krankheitssymptome. Diese sollen nach Neutronenbestrahlung jedoch stärker ausgeprägt sein.

5.3. Hämatologische Befunde

Die Hämpoese ist neben der Spermiogenese das strahlenempfindlichste System des erwachsenen Säugetiers. So war auch zu erwarten, daß unter den Befunden der Laboruntersuchungen der bestrahlten Troll^R-Schweine die Veränderungen des Blutbilds am ausgeprägtesten sind. Im Vergleich zu anderen Geweben genügen schon relativ niedrige Strahlendosen von wenigen Gray, um zu schweren Schädigungen des Knochenmarks zu führen und damit

ein Überleben des bestrahlten Individuums unmöglich machen zu können (MESSERSCHMIDT 1984). Bereits eine Mittelliniendosis von 2.0 Gy (^{60}Co -Gamma-Ganzkörperbestrahlung) bewirkt nach STOBBE et al. (1978) trotz klinisch symptomarmem Verlauf der Strahlenkrankheit ein Absinken der Leukozytenzahlen am 1. Tag p.r. unter die physiologische Normgrenze. Da der Lymphozyt eine der strahlenempfindlichsten Zellen im Körper ist, entwickelt sich nach Bestrahlung relativ rasch eine Lymphopenie (CASE et al. 1972), wie wir sie auch bei den Troll^R-Schweinen gefunden haben. Die initiale Leukopenie beruht vorwiegend auf einer Lymphopenie, wenig später trägt auch die verstärkt einsetzende Neutropenie zur Leukopenie bei. Untersuchungen von NACHTWEY et al. (1967) und DABURON et al. (1979) an Duroc-, Pitman-Moore-, korsischen, Pitman-Moore/korsischen und Large White-Schweinen führen zu gleichen Ergebnissen. Der Tiefstpunkt der Leukozytenkonzentration befindet sich nach Bestrahlung mit 2.0 Gy (STOBBE et al. 1978) am 6. Tag p.r. und verschiebt sich mit steigender Dosis bis zum 14. Tag p.r., wobei die Werte zusätzlich niedriger werden (MORCZEK et al. 1967, SCHÄFER et al. 1970, EISELE 1974 und LEMAIRE et al. 1982). Ab einer Dosis im Bereich der $\text{DL}_{50/30}$ bleibt der Tiefstpunkt der Leukozytenanzahl um den 14. Tag bestehen, eine einsetzende Erholung verzögert sich jedoch mit steigender Dosis (CASE et al. 1972).

Über den Verlauf der Retikulozytenzahlen im peripheren Blut von bestrahlten Schweinen berichten nur MORCZEK et al. (1967) und SCHÄFER et al. (1970), die ihre Untersuchungen an vietnamesischen Hängebauchschweinen durchführten. Die nach Bestrahlungen von 300 bis 500 R beschriebenen Veränderungen stehen im Einklang mit den bei Troll^R-Schweinen gefundenen Werten: Starker Abfall der physiologischen Retikulozytenzahlen auf minimale Werte in den ersten Tagen nach Bestrahlung und relativ schnelle und deutliche Regeneration um den 14. Tag p.r. bei den überlebenden Tieren. Dieser Anstieg spricht eindeutig für eine Regeneration des erythropoetischen Systems und erlaubt eine relativ sichere prognostische Aussage für das Überleben

der Tiere. Ein Wiederanstieg der Erythrozyten im Blut mit deutlicher Vergrößerung des mittleren Zellvolumens läßt sich, nach einer fast linearen Abnahme der Anzahl der roten Blutzellen mit Tiefstpunkt am 14. Tag p.r. ab der 3. Woche nach Bestrahlung verfolgen. Hämatokrit und Hämoglobingehalt im Blut gehen mit der Erythrozytenkonzentration konform. CASE et al. (1972) kommen in Untersuchungen an Yorkshire-Ferkeln zu dem gleichen Ergebnis. Keine strahlenbedingte Verminderung der Erythrozytenzahlen im Blut von Läuferschweinen finden STOBBE et al. (1978) nach Ganzkörperbestrahlung mit 2.0 Gy Midline-Dosis. Nach supraletalen Strahlendosen von 1500 bis 1750 rd kommt es nach DABURON et al. (1976) im Blut von Pitman-Moore- und Large White-Schweinen zu einem präfinalen Anstieg des Hämatokrit, bedingt durch die profusen Durchfälle und den damit verbundenen Flüssigkeitsverlust in den letzten Tagen vor dem Tod.

5.4. Klinische Chemie

Eine Dehydratation des Körpers wie bei Ratte und Hund, einhergehend mit Erhöhung des Hämatokrit, was zu einem Anstieg der Gesamteiweiß-Konzentration im Serum führen kann, soll beim Schwein nach DABURON et al. (1972) kaum auftreten. Es sei möglich, so die Autoren, daß das reichliche Körperfett dieser Tierart mit diesem Erscheinungsbild im Zusammenhang steht. Bei den Troll^R-Schweinen kommt es im Anschluß an eine mittel-letale Bestrahlung eher zu einer Abnahme der Serumproteine, wie sie bereits bei verschiedenen Spezies als Merkmal der Strahlenkrankheit festgestellt wurde. So sind nach Bestrahlung von Beaglehunden (WAGNER et al. 1980) sowie Kaninchen und Ratten (MESSERSCHMIDT et al. 1984) erniedrigte Serumproteinwerte aufgefunden worden. Eine parallel dazu laufende Zunahme der freien Aminosäuren im Serum soll nach SCHICK et al. (1984) zeigen, daß die Abnahme der Serumproteine durch Proteolyse, also direkte Strahlenwirkung, bedingt ist. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse an Troll^R-Schweinen bestätigt.

Ein Abfall der Gesamtproteine im Serum unter 0.6 g/l über mehrere Tage und der damit verbundene negative Einfluß auf den kolloidosmotischen Druck ist wohl als mitbestimmend für die Todesursache zu sehen. Bricht der kolloidosmotische Druck zusammen, treten in den Geweben Flüssigkeiten aus, insbesondere im Lungengewebe, es kommt zum Rechtsstau, und die Schweine gehen dann unter anderem am cardiopulmonalen Ödem zugrunde. Dafür sprechen auch die Sektionsbefunde.

Der Magnesiumverlust ist im Serum relativ gering, aber doch deutlich. Die biologische, klinisch relevante Bedeutung liegt darin, daß Magnesium gegen ein Konzentrationsgefälle, an Eiweiße oder Aminosäuren gekoppelt, intrazellulär aufgenommen wird. So beträgt die Magnesiumkonzentration im Schweineserum um 1,20 mmol/l. Erythrozyten enthalten 2 bis 3, die quergestreifte Muskulatur ungefähr 7 und die Herzmuskulatur bis zu 10 mal mehr Magnesium, bezogen auf die Gewichtseinheit. Der Magnesiumgehalt des Serums zeigt also schon bei geringem Abfall an, daß es zu einer intrazellulären Magnesiumverarmung in den Geweben kommt, wobei das Herz und die Skelettmuskulatur besonders empfindlich sind (BERSIN 1963).

Der Anstieg des Serum-Eisens am 1. Tag nach Bestrahlung um durchschnittlich 300 % kann als Mobilisierung des "Siderineisens" in der Leber gedeutet werden, da zu diesem Zeitpunkt kein ausgeprägter Erythrozytenverfall festzustellen ist. Eine Bedeutung des an Transferrin gebundenen Eisens ist wegen dessen geringer Gesamtmenge nicht in Erwägung zu ziehen.

Veränderungen der Enzymaktivitäten im Serum der bestrahlten Trol^R-Schweine sind am 1. Tag p.r. besonders für die Creatin-Kinase (CK), Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Aspartat-Aminotransferase (AST) zu beobachten, die alle mehr oder minder deutlich ansteigen. NEUMEISTER et al. (1978) berichten, daß die Veränderungen der Aktivitäten der LDH und AST nach Bestrahlung mit 2.0 Gy im Gegensatz zu den hämatologischen Parametern statistisch nicht signifikant waren. Die Feststellung einer deutlichen Aktivitätserhöhung der CK wird nach diesen Autoren dadurch relativiert, daß diese auch bei scheinbe-

strahlten Schweinen am 1. Tag auftritt. Das kann durch körperliche Belastungen (Streß) erklärt werden (BICKHARD 1983). Der Aktivitätsanstieg der CK am 1. Tag p.r. ist höchstwahrscheinlich auch durch die intramuskuläre Injektion von Azaperon mitbedingt, da die injizierte Lösung nicht ganz isotonisch ist und zu kleineren Läsionen von Muskelzellen führt. Über einen Anstieg der Aktivität der Aspartat-Aminotransferase im Schweineserum direkt ante finem berichten REMY et al. (1972) nach Ganzkörperbestrahlung mit Dosen von 1500 rd, die Aktivität der Alanin-Aminotransferase im Serum war dagegen unverändert geblieben. Die vorübergehenden Anstiege der AST könnten als kurzfristige Leberreaktion angesehen werden. Andererseits muß aber bedacht werden, daß die Aspartat-Aminotransferase kein leberspezifisches Enzym ist, so daß Muskelläsionen (Injektionen) auch als Ursache in Frage kommen können.

5.5. Pathologische Anatomie und Histologie

Nach TEMPEL (1983) dominieren im pathologisch-anatomischen Erscheinungsbild der Strahlenkrankheit die Erhöhung der Gefäß- und Zellpermeabilität mit Blutungen auf allen Schleimhäuten und unter den serösen Häuten (entsprechend dem Bild einer hochgradigen Septikämie), entzündlich-degenerative Veränderungen im Bereich der großen Parenchyme mit Parenchymuntergang und Bindegewebszubildung sowie die generelle Hemmung der Zellteilungsaktivität, kenntlich etwa an der hochgradigen Atrophie des lymphatischen Systems sowie der Rückbildung des "roten Knochenmarks" zugunsten von Fettmark. Bei der Spezies Schwein ist nach COTTIER (1961) das akute Strahlensyndrom durch eine schwere hämorrhagische Diathese gekennzeichnet, während bei Mäusen und Ratten mehr die enterogene Sepsis im Vordergrund steht. Dies bestätigen die Angaben von MITTENDORF et al. (1971), wonach die Todesursachen der bestrahlten vietnamesischen Hängebauch-Schweine in der generalisierten Blutungsneigung und der Anämie zu suchen seien. Auch der Tod von Duroc-Schweinen nach Bestrahlung mit einer bis zu 95 %

letalen Dosis sei laut CHAMBERS et al. (1964) in erster Linie durch schwere Hämorrhagien eingetreten.

DABURON et al. (1973) verhinderten das Ableben ihrer Pitman-Moore-Schweine infolge des hämatologischen Syndroms mittels eines partiellen Strahlenschutzes des Knochenmarks. Doch auch dann wurde der Tod - Strahlendosis 1250 bis 1750 rd - in der Mehrzahl der Fälle weder durch bakterielle Infektionen noch durch starken Wasser- und Elektrolytverlust verursacht. Im Vordergrund und makroskopisch unübersehbar waren bei den verendeten Troll^R-Schweinen die Folgen der Blutgerinnungsstörung als Ausdruck der Thrombopenie, die zu massiven Blutungen in Körperhöhlen, aber auch in die Organe hinein führte und mikroskopisch als interstitielle Blutungen in den Geweben imponierten. Die Todesursache ist in diesen Blutungen selbst und der damit einhergehenden Anämie mit all ihren Folgen zu suchen.

5.6. Schlußfolgerung

Aus den im Laboratorium für experimentelle Radiologie an bestrahlten Troll^R-Schweinen gewonnenen Ergebnissen kann beim Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen strahlenbedingten Veränderungen bei den unterschiedlichsten Schweinerassen geschlossen werden, daß sich das "Münchner Miniaturschwein" Troll^R nach Bestrahlung im mittelletalen Dosisbereich hinsichtlich der Strahlenempfindlichkeit, der mittleren Überlebenszeit und der klinischen Befunde sowie in hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern, soweit sie untersucht wurden, von anderen Schweinen nicht wesentlich unterscheidet. So kann bei einer Verwendung von Troll^R-Schweinen in der radiobiologischen und strahlenmedizinischen Forschung auf Ergebnisse, die bei anderen Schweinerassen gewonnen wurden, zurückgegriffen werden.

6. Zusammenfassung

Es wird über das akute Strahlensyndrom des Miniaturetschweins Troll^R berichtet. Dazu wurden 8 Tiere bei einem durchschnittlichen Alter von 230 Tagen und mittlerem Körpergewicht von 24.9 kg am Bestrahlungstage mit einer Kobalt-60 Gamma-Ganzkörperbestrahlung von 3.0 Gy belastet. 4 der 8 Tiere überlebten, die anderen starben zwischen dem 14. und 17. Tag nach Bestrahlung und gingen, wie die klinischen Untersuchungen als auch die pathologischen Befunde zeigten, weniger an Infektionen als an Blutungen infolge der Thrombopenie zugrunde. Die hämatologischen Untersuchungen zeigten ein Absinken der Thrombozyten mit Minimum am 14. Tage, das heißt zum kritischen Zeitpunkt, an dem die Schweine verendeten. Die Granulozyten und noch deutlicher die Lymphozytenwerte zeigten einen Abfall schon zu einem früheren Zeitpunkt. Die Lymphozytenzahlen erreichten schon am ersten Tag nach Bestrahlung fast ihren tiefsten Wert und lassen damit erneut ihre Bedeutung für die Diagnose einer Strahlenschädigung zu einem sehr frühen Zeitpunkt erkennen. Die Retikulozyten, die sich ebenfalls am ersten Tag deutlich verminderten, sanken danach noch weiter ab, um jedoch nach etwa zwei Wochen wieder anzusteigen.

Des weiteren wurden klinisch-chemische Untersuchungen ausgeführt, wobei aus dem Serum 25 Parameter bestimmt wurden. Aus diesen Untersuchungsergebnissen seien folgende Befunde hervorgehoben: Die Serumproteine zeigten einen deutlichen Abfall, es traten geringe Verluste an Magnesium auf. Ein Anstieg der Serum-Eisenkonzentration am 1. Tag sei erwähnt, ebenso ein vorübergehender Anstieg der AST. Besonders hervorzuheben ist die starke Erhöhung der CK-Werte am 1. Tag, was sehr wahrscheinlich auf die Stressreaktion der Tiere durch die mit der Bestrahlung verbundene Manipulation zurückzuführen ist. Ansonsten sind die Befunde im Serum nach Strahleneinwirkung nur wenig von den Normalwerten abweichend.

Bei den Sektionen imponierten im akuten Stadium die zum Teil massiven Hämorrhagien. Histologisch standen völlige Knochen-

marksaplasie, Strahlenschäden der Darmschleimhaut bis zur Zotten-
spitzennekrose und Atrophie lymphatischer Gewebe im Vorder-
grund. Anzeichen für Septikämien fanden sich nur vereinzelt.
Die Untersuchungen an Troll^R-Schweinen ergaben, daß dieses
durchaus ähnlich wie andere Schweinerassen auf eine mittelle-
tale Bestrahlung reagiert. Unterschiede ergaben sich nur zum
Vietnamesischen Hängebauchschwein, für das in diesem Dosisbe-
reich bereits starke Diarrhoen beschrieben werden.

Summary

The Acute Radiation Syndrome in the Miniature Pig Troll^R

The acute radiation syndrome in the miniature pig Troll^R is reported. For this purpose 8 animals at an average age of 230 days and an average body weight of 24.9 kg were whole-body gamma-irradiated from a cobalt-60 source with 3.0 Gy midline dose. 4 of the 8 pigs survived, the others died within day 14 and 17 after irradiation, death was due to thrombopenia dependent hemorrhage and not to infection, an observation supported by clinical and pathological findings. Hematologic examinations showed as well that the platelets decreased to a minimum on day 14 p.r., i.e. the period when the pigs died. The granulocyte values and yet remarkable the lymphocyte values decreased at an earlier time. The absolute lymphocyte counts reached their lowest mark already on the first day after irradiation, demonstrating once more their significance for an early diagnosis of radiation damage. The reticulocytes, which also decreased markedly on day 1 p.r., sank further on the following days, till after two weeks when they

started to increase again.

Furthermore 25 biochemical serum parameters have been investigated. The major findings were: Serum proteins decreased significantly after irradiation, magnesium loss was moderate. The increase of iron on day 1 p.r. is worth mentioning as well as a temporary increase of the AST. Specially noteworthy is the remarkable increase of CK values on day 1 p.r., which is very probably an expression of stress reaction provoked by the manipulations due to irradiation procedure. Otherwise biochemical data in serum after irradiation were not very different from normal values.

The major pathological findings of the acute radiation sickness were the mostly heavy hemorrhages. Histological studies indicated primarily aplasia of bone marrow, intestinal mucosa damages and atrophy of lymphatic tissues. Signs for septicemia were rarely found.

The investigations in Troll^R-pigs showed, that their reactions to an irradiation of middle-lethal doses are similar to those of other pigs. Only the Vietnamese pot-bellied swine reacts differently: Profuse diarrheas already after low radiation-doses are reported.

7. Literaturverzeichnis

- BERSIN, Th., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Frankfurt am Main: Akademische Verlagsgesellschaft, 1963.
- BLOCKHARDT, K., Zur Diagnostik der Streßanfälligkeit beim
Schwein. Prakt.Tierarzt 64, 335-340 (1983).
- BOLLWAHN, W., B. VOLLMERHAUS, K. HEINRITZI und H. ROOS,
Erneut - zur Blutentnahme aus der Jugularvene beim
größeren Schwein. Prakt.Tierarzt 63, 1037-1042 (1982).
- BROWN, D.G., F.H. CROSS, W.A. GRAMLY, Effect of Cobalt-60
Gamma Radiation Dose Rate on 30-Day Mortality in Swine.
Am.J.Vet.Res. 33, 957-62 (1972).
- BROWN, D.G. und F.F. HAYWOOD, 14-MeV Neutron Irradiation of
Swine: Dosimetry and Clinical Response. Health Physics
24, 627-636 (1973).
- CASE, W.T. und J. SIMON, Whole-Body Gamma Irradiation of New-
born Pigs: Hematologic Changes. Am.J.Vet.Res. 33, 1217-
1222 (1972).
- CHAMBERS, F.W., C.R. BILES, L.J. BODENLOS und J.H. DOWLING,
Mortality and Clinical Signs in Swine Exposed to Total-
Body Cobalt-60 Gamma Irradiation. Radiat.Res. 22, 316-333
(1964).
- CHAPUT, R.L. und D. WISE, Miniature Pig Incapacitation and
Performance Decrement after Mixed Gamma-neutron Irradia-
tion. Aerospace Med. 41, 290-293 (1970).
- CHAPUT, R.L. und E.L. BARRON, Postirradiation Performance of
Miniature Pigs as Modified by Tasks. Radiat.Res. 53,
392-401 (1973).

- CORRING, T., F. DABURON und J. REMY, Effet de l'irradiation aigue sur la secretion du pancreas exocrine chez le porc. Strahlentherapie 149, 417-425 (1975).
- COTTIER, H., Strahlenbedingte Lebensverkürzung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1961.
- DABURON, F., J. REMY und P. NIZZA, Etude du syndrome gastro-intestinal d'irradiation chez le porc. Strahlentherapie 144, 343-361 (1972).
- DABURON, F., C. CHOMETTE, H. GARNIER, J. REMY, P.A. VILLIERS und P. NIZZA, Experimental Treatment of Pigs Irradiated on the Abdomen with Supralethal Doses. Strahlentherapie 146, 718-733 (1973).
- DABURON, F., Le syndrome gastro-intestinal d'irradiation; Revue bibliographique, etude particuliere chez le porc. CEA Centre d'Etudes Nucleaires de Fontenay-aux-Roses (France): CEA-R-4506, 1974.
- DABURON, F., Y. TRICAUD, A.-M. JOLY und D. BOURHOVEN, Biochimie du plasma et des urines chez le porc normal et irradie a forte dose. CEA Centre d'Etudes Nucleaires de Fontenay-aux-Roses (France): CEA-R-4768, 1976.
- DABURON, F., P.A. VILLIERS, P.L. FAGNIEZ, J.M. HAY, Y. TRICAUD und D. BOURHOVEN, Research on the Therapeutics of Intense Abdominal Irradiations in Pigs. Radiat. Environ. Biophys. 17, 67-83 (1979).
- van DYK, J., P.M.K. LEUNG, J.R. CUNNINGHAM, Dosimetric Considerations of Very Large Cobalt-60 Fields. Int.J.Rad.Onc. Biol.Phys. 6, 753-759 (1980).

- FISLE, G.R. und J.I. WEST, Bacteriological Evaluations of Swine Exposed to Lethal Levels of Gamma Radiation. J.Anim.Science 37, 27-32 (1973).
- EISELE, G.R., Bacterial and Biochemical Studies on Gamma-Irradiated Swine. Am.J.Vet.Res. 35, 1305-1308 (1974).
- GUPTA, S.K., J.R. CUNNINGHAM, Measurement of Tissue-Air Ratios and Scatter Functions for Large Field Sizes, for Cobalt 60 Gamma Radiation. Brit.J.Radiol. 39, 7-11 (1966).
- HOCHHÄUSER, E. und O. BALK, Technical Note: Tissue-air Ratios for whole body Irradiation with Cobalt 60 Gamma Rays. Brit.J.Radiol. 51, 460-462 (1978).
- KOCH, F., G. MEHLHORN, K. NEUMEISTER, H. PANNDORF, U. JOHANNSEN, S. GURSKY und W. OELSSNER, Die akuten gastrointestinalen Strahlenreaktionen nach unterschiedlichen Strahleneinwirkungen bei Schweinen. Wiss.Z.Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss.R. 23, 10-14 (1974).
- LEMAIRE, G. und J. MAAS, Irradiation unilaterale du porc en fluence mixte neutron-gamma, premiers resultats. CEA Centre d'Etudes Nucleaires de Fontenay-aux-Roses (France): CEA-N-2307, 1982.
- MAAS, J., M. VAIMAN, H. GAILLARD, P. NIZZA und C. CHENUT, Repartition de la moelle osseuse dans le squelette du porc. Strahlentherapie 144, 457-476 (1972).
- MANDEL, L., J. TRAVNICEK, M. TALAFANTOVA und M. ZAHRADNICKOVA The LD 50/30 and the Survival Time in Whole-Body Gamma-Irradiated Conventional and Germfree Minnesota Miniature Piglets. Z.Versuchstierk. 22, 96-100 (1980).

- MESSERSCHMIDT, O., Biologische Folgen von Kernexplosionen: Pathogenese, Klinik, Therapie. Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, 1984.
- MESSERSCHMIDT, O., H. SEDLMEIER und A. BITTER, Untersuchungen zur Verbesserung der Therapie von Kombinationsschäden. Forschungsbericht aus der Wehrmedizin, 1984.
- MITTENDORF, F., A. MORCZEK und W. SCHMIDT, Das Vietnamesische Zwergschwein in der Strahlenbiologie. Z.Versuchstierk. 13, 7-16 (1971).
- MORCZEK, A., W. SCHMIDT, R. SCHÄFER und M. BÜRGER, Ergebnisse strahlenbiologisch-strahlenhämatologischer Untersuchungen an Hängebauchschweinen. Radiobiol.Radiother. 8, 641-653 (1967).
- MRAZ, J., L. MANDEL und F. MORAVEK, Über die Rolle der Mikroflora in der Pathogenese des intestinalen Strahlensyndroms. Wiss.Z.Karl-Marx-Univ.Leipzig, Math.-Naturwiss.R. 23, 61-64 (1974).
- NACHTWEY, D.S., E.J. AINSWORTH und G.F. LEONG, Recovery from Radiation Injury in Swine as Evaluated by the Split-Dose Technique. Radiat.Res. 31, 353-367 (1967).
- NEUMEISTER, K., G. MEHLHORN, F. KOCH, H. PANNDORF und U. JOHANNSEN, Zur Bedeutung experimenteller Ganz- und Teilkörperbestrahlungen von Läufer Schweinen für die klinische Strahlenbiologie in der Humanmedizin. Radiobiol.Radiother. 11, 465-469 (1970).
- NEUMEISTER, K., H. PANNDORF, F. KOCH, G. MEHLHORN und U. JOHANNSEN, Zu einigen pathophysiologischen Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt nach unterschiedlichen Strahlenwirkungen beim Schwein. Wiss.Z.Karl-Marx-Univ.Leipzig, Math.-Naturwiss.R. 23, 15-19 (1974).

- NEUMEISTER, K., I. BARTH, H. BAUMANN, F. GOLD, C. NIEMIEC, P. SCHWEDT, B. SÖLTER, K. JUNG, A. SITTE, K.H. RIESSBECK und H. HEGEWALD, Pathobiochemische, hämatologische und immunologische Befunde bei klinisch symptomarmem Verlauf der akuten Strahlenkrankheit des Schweines. 1. Mitteilung: Pathobiochemische Befunde. Radiobiol.Radiother. 19, 740-748 (1978).
- PROCHAZKA, Z., J. HAMPL, M. SEDLACEK und L. RODAK, Optimization of Irradiation Conditions for Determination of LD-50 in Pigs. Strahlentherapie 150, 526-531 (1975).
- REMY, J., F. DABURON und P. NIZZA, Exploration fonctionnelle du foie au cours du syndrome gastrointestinal de la maladie des rayons chez le porc. Nukl.Med. 11, 270-280 (1972).
- RUST, J.H., B.F. TRUM, J.L. WILDING, C.S. SIMONS und C.L. COMAR, Lethal Dose Studies with Burros and Swine Exposed to Whole Body Cobalt-60 Irradiation. Radiology 62, 569-574 (1954).
- SCHÄFER, R., W. SCHMIDT und A. MORCZEK, Die Pathomorphologie des ganzkörperbestrahlten Vietnamesischen Hängebauchschweines. Arch.exp.Vet.Med. 24, 1301-1323 (1970).
- SCHICK, P., W. TEMME, H. MAYER und H. SEDLMEIER, Die Bedeutung der Aminosäuren für eine Strahlenschaden-Früherkennung; Serumuntersuchungen bei Schweinen (mini-pig) nach Ganzkörperbestrahlung. Wehrmed.Mschr. 11, 453-458 (1984).
- STOBBE, H., K. NEUMEISTER, B. SÖLTER, H. BAUMANN, M. BEUTELL, F. GOLD, C. NIEMIEC und P. SCHWEDT, Pathobiochemische, hämatologische und immunologische Befunde bei klinisch symptomarmem Verlauf der akuten Strahlenkrankheit des Schweines. 2. Mitteilung: Hämatologische Befunde. Radiobiol.Radiother. 19, 749-753 (1978).

- TEMPEL, K., Radiologie für Veterinärmediziner: Eine Einführung für den 2. klinischen Studienabschnitt. Stuttgart: Enke, 1983.
- TULLIS, J.L., B.G. LAMSON und S.C. MADDEN, Mortality in Swine Exposed to Gamma Radiation from an Atomic Bomb Source. Radiology 62, 409-415 (1954).
- VAIMAN, M., R. DUBIEZ, X. COLSON und P. NIZZA, Autogreffes de moelle osseuse chez des porcs irradiés a doses letales. Int.J.Radiat.Biol. 14, 207-224 (1968).
- VOLLMERHAUS, B., W. BOLLWAHN, H. ROOS, K. HEINRITZI und H. WAIBL, Vereinfachte Methode zur Blutentnahme beim Ferkel. Prakt.Tierarzt 63, 538-541 (1982).
- WAGNER, M., H. SEDLMEIER, E. METZGER, Th. WUSTROW und O. MES-SERSCHMIDT, Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutzeffekt der chemischen Strahlenschutzsubstanz WR 2721 bei Beagle-Hunden. Strahlentherapie 156, 655-662 (1980).
- WISE, D. und Ch.L. TURBYFILL, The Acute Mortality Response of the Miniature Pig to Pulsed Mixed Gamma-Neutron Radiations. Radiat.Res. 41, 507-515 (1970).
- WOODWARD, K.T., G.M. McDONNELL, P.S. HARRIS, W.J. KIRKLAND und J.N. SHIVELY, The Response of Swine after Exposure to the Gamma-Neutron Flux of a Nuclear Detonation. Am.J.Roent. 85, 179-185 (1961).

Herrn Prof. Dr. med. O. Messerschmidt danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit. Mein Dank gilt vor allem auch Herrn Prof. Dr. K. Tempel, der sich bereit erklärte, die Arbeit an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München vorzulegen.

Lebenslauf

- 18.07.1955 geboren in Öhringen, als erstes Kind des
Hauptmann a.D. Paul Siegl und seiner Ehe-
gattin Susanne, geborene Schulz
- 1961 - 1965 Volksschule in Gröbenzell und München
- 1965 - 1974 Oskar-von-Miller-Gymnasium in München
- 1974 - 1976 Ableistung der Wehrpflicht
- 1976 - 1977 Studium der Physik an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
- 1978 - 1983 Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
- 11.01.1984 Approbation
- seit 1984 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Labora-
torium für experimentelle Radiologie, Neu-
herbergstraße 11 in 8000 München 45 und
niedergelassener Tierarzt
- 08.06.1985 Eheschließung mit Sylvie Siegl, geborene
Bernollin.

